

Les dérivations porto-caves sur foie sain

A propos de 14 cas de cavernomes portaux

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD LYON I

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 JUIN 1980

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Dominique LOUIS

Né le 11 Septembre 1951 à LYON



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
J. TIXIER & FILS, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Les dérivations porto-caves sur foie sain

A propos de 14 cas de cavernomes portaux

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD LYON I

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 JUIN 1980

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Dominique LOUIS

Né le 11 Septembre 1951 à LYON



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
J. TIXIER & FILS, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1980

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN

Vice-Président : Pr. M. DUFAY

Deuxième vice-Président : M. J.C. DUPLAN

Troisième vice-Président : Melle A. ECHALON

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université

Médecine :

Grange-Blanche : Directeur : M. le Professeur P. ZECH

Alexis-Carrel : Directeur : M. le Professeur R. MORNEX

Lyon-Sud : Directeur : M. le Professeur J. NORMAND

Lyon-Nord : Directeur : M. le Docteur Y. MINAIRE (M.C.A.)

Biologie Humaine : Directeur : M. le Docteur J.P. REVILLARD (M.C.A.)

Technique de Réadaptation : Directeur : M. le Professeur A. MORGON

Sciences Pharmaceutiques : Directeur : M. le Professeur C.A. BIZOLLON

Sciences Odontologiques : Directeur : M. le Professeur J. PARRET

Institut Régional d'Education Physique et Sportive : Directeur : M. A. MILLON

Mathématiques : Directeur : M. le Professeur P. PICARD

Physique : Directeur : M. le Professeur J. DELMAU

Chimie et Biochimie : Directeur : Mme A. VARAGNAT

Sciences de la Nature : Directeur : M. le Professeur Y. LEMOIGNE

Sciences Physiologiques : Directeur : Melle le Professeur J.F. WORBE

Institut Universitaire de Technologie n° 1 : Directeur : M. A. VILLE (Professeur)

Institut Universitaire de Technologie n° 2 : Directeur : M. J. GALLET
(Directeur ENSAM)

Physique Nucléaire : Directeur : M. le Professeur GUSAKOW

Mécanique : Directeur : Melle le Professeur G. COMTE-BELLOT

Observatoire : Directeur : M. G. MONNET (Astronome adjoint)



Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur JAUBERT de BEAUJEU

Assesseurs : Monsieur le Professeur MARION

Monsieur le Professeur MOTIN

Monsieur le Professeur HERMIER

Monsieur le Professeur Agrégé BERARD

LES DÉRIVATIONS PORTO-CAVES
SUR FOIE SAIN.

A propos de 14 cas de cavernomes portaux

Au lieu de vouloir que les événements
soient comme tu veux, il faut vouloir que
les événements soient comme ils sont.

EPICTETE

A MES PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

Ce travail, à la fois clinique et expérimental, trouve son origine dans l'intérêt que nous portons à la Chirurgie Hépatique et Portale.

Dès le début de nos études médicales, Monsieur le Professeur Pierre MALLET-GUY nous a accueilli dans son service et dans son laboratoire. Il nous a fait découvrir la valeur de l'expérimentation dans la formation des chirurgiens, et son dynamisme restera pour nous un exemple. Nous lui exprimons toute notre gratitude pour les conseils et pour l'aide qu'il nous a toujours apportés.

Notre orientation vers la Chirurgie Pédiatrique a été déterminée par nos semestres d'internat effectués dans les services du Professeur Agrégé DAUDET puis du Professeur JAUBERT de BEAUJEU, où nous sont apparues les ressources et la richesse de cette spécialité. Nous sommes heureux de pouvoir poursuivre notre formation dans cette voie.

Nous tenons à remercier Monsieur le Professeur JAUBERT de BEAUJEU pour son soutien et pour l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail en nous permettant de revoir ses malades. C'est pour nous un grand honneur qu'il ait accepté de présider cette thèse.

Nous avons été très sensible à l'accueil que nous a réservé Monsieur le Professeur MARION. Sans lui, qui fut un des pionniers de la chirurgie de l'hypertension portale, ce travail n'aurait pas pu être réalisé. Nous avons beaucoup appris en revoyant avec lui les malades qu'il avait opérés. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance d'avoir bien voulu nous juger.

Notre intérêt pour l'encéphalopathie hépatique doit beaucoup à Monsieur le Professeur MOTIN. Il nous a offert la possibilité de collaborer avec son équipe et nous a ainsi permis de donner une orientation nouvelle à notre expérimentation. C'est pour nous un honneur qu'il ait accepté de faire parti du jury de cette thèse.

Monsieur le Professeur HERMIER a bien voulu nous apporter son expérience de pédiatre. Nous espérons avoir la possibilité de poursuivre notre travail avec lui et nous le remercions pour les conseils qu'il nous a donnés.

Nous tenons à remercier particulièrement Monsieur le Professeur Agrégé BÉRARD. Il nous a toujours soutenu dans la voie de la Chirurgie Expérimentale et nous lui devons beaucoup de notre formation chirurgicale. Nous sommes heureux qu'il ait accepté de juger ce travail,

La partie expérimentale de cette thèse a été réalisée à l'Institut Pasteur de Lyon, où Monsieur le Professeur CARRAZ met à notre disposition depuis 1975 un laboratoire. Notre formation « Microchirurgicale » lui doit beaucoup et nous tenons à lui exprimer notre reconnaissance.

Nous remercions particulièrement tous ceux qui nous ont aidé dans la réalisation de cette thèse : Monsieur le Professeur FÉROLDI, Madame le Docteur MALLET-GUY et Monsieur le Docteur GRIMAUD pour l'Histologie ; Monsieur le Professeur GRAS, Monsieur le Professeur VALLON, Madame le Docteur BISOLON, Madame BENZERARA, Madame SOUCHE, Monsieur le Docteur VILLE et Madame WORMS pour les dosages biologiques ; Monsieur le Professeur COURJON et Madame le Docteur LANTERNIER pour les électro-encéphalogrammes ; Mademoiselle le Docteur GEORGE, qui nous a aidé à revoir les malades et Monsieur le Docteur DELAFOSSE qui ne nous a ménagé ni son temps ni son amitié.

Ce travail constitue une étape dans notre formation médicale, et nous tenons à exprimer notre gratitude à tous nos Maîtres :

à Monsieur le Professeur FROMENT qui nous a accueilli dans son service dès le début de nos études ;

à nos Maîtres lors de nos stages hospitaliers, Monsieur le Professeur GUILLET et Monsieur le Professeur Agrégé LOMBARD-PLATET, Monsieur le Docteur CHAPUY, Monsieur le Professeur LECUIRE et Monsieur le Professeur LAPRAS, Monsieur le Professeur GALY et Monsieur le Professeur Agrégé BRUNE, Monsieur le Professeur THIVOLLET et Monsieur le Professeur Agrégé PERROT ;

à nos Maîtres lors de nos stages d'Internat, Monsieur le Professeur MICHAUD et Monsieur le Professeur Agrégé CHASSIGNOLE, Monsieur le Professeur MICHEL, Monsieur le Professeur Agrégé DAUDET et Monsieur le Docteur CHAPPUIS, Monsieur le Professeur LIARAS, Monsieur le Professeur Agrégé NEIDHARDT et Monsieur le Professeur Agrégé MORIN, Monsieur le Professeur Agrégé FISCHER, Monsieur le Professeur MOLLARD, Monsieur le Professeur GUILLEMIN, Monsieur le Professeur DUMAS et Monsieur le Professeur Agrégé FREIDEL.

Enfin ce travail est dédié à tous nos amis de l'internat.

INTRODUCTION

La dérivation porto-cave prive le foie d'une partie de son flux sanguin. Elle peut être responsable de troubles neurologiques proches de ceux qui se produisent lors de certaines lésions du foie d'origine virale ou toxique, et que l'on regroupe sous le terme d'encéphalopathie hépatique [BENHAMOU (7)].

De telles manifestations sont observées après dérivation porto-cave aussi bien chez l'homme présentant une cirrhose hépatique que chez l'animal dont le foie est sain.

En cas de cirrhose, il est difficile de savoir si les troubles sont dus à la dérivation ou à l'atteinte cellulaire hépatique pré-existante.

Nous avons recherché s'il existait, chez l'homme, des exemples de dérivation porto-cave sur foie primitivement sain pour les comparer aux observations expérimentales.

Les cavernomes portaux, qui correspondent à une exclusion portale partielle du foie due à une anomalie vasculaire pré-hépatique, nous semblent ainsi représenter un modèle particulièrement intéressant à étudier.

Notre travail porte sur la comparaison des modifications biologiques et histologiques observées chez l'homme et chez l'animal ayant un foie sain privé de sang portal.

Nous nous efforcerons de répondre à deux questions :

— les cavernomes constituent-ils un modèle humain de dérivation porto-cave sur foie sain ?

— existe-t-il, chez ces malades, un risque d'encéphalopathie ?

PLAN

CHAPITRE I. — Evolution des idées

- I. - Dérivation porto-cave et encéphalopathie hépatique :
 - A. Observations expérimentales
 - B. Observations cliniques
 - C. Expression clinique de l'encéphalopathie
- II. - Les dérivations porto-caves sur foie sain chez l'homme :
 - A. Les modèles possibles
 - B. Les cavernomes portaux
- III. - Conséquences de la dérivation porto-cave sur foie sain :
 - A. Hémodynamique hépatique
 - B. Histologie hépatique
 - C. Biologie : Théories actuelles de l'encéphalopathie hépatique

CHAPITRE II. — Matériel et méthodes

- I. - Etude clinique :
 - A. Résumé des observations
 - B. Examens réalisés
- II. - Etude expérimentale :
 - A. Protocole opératoire
 - B. Examens réalisés

CHAPITRE III. — **Résultats**

I. - Examen clinique

A. Cavernomes portaux

B. Etude expérimentale

II. - Biologie

A. Cavernomes portaux

B. Etude expérimentale

III. - Histologie hépatique

A. Microscopie optique

B. Microscopie électronique

CHAPITRE IV. — **Discussion**

I. - Le cavernome portal : un modèle de dérivation porto-cave sur foie sain chez l'homme

A. Aspect biologique

B. Aspect histologique

II. - Le risque d'encéphalopathie dans les cavernomes portaux.

CHAPITRE I

ÉVOLUTION DES IDÉES

I. — DÉRIVATION PORTO-CAVE ET ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE

A. — OBSERVATIONS EXPÉRIMENTALES

En 1877, ECK (43) réalise la première dérivation porto-cave chirurgicale en effectuant sur le chien une anastomose termino-latérale entre la veine porte et la veine cave.

HAHN (70) reprend ce travail expérimental en 1893 et montre que dans certains cas, la réalisation de l'anastomose est suivie de troubles neurologiques (agitation, ataxie puis somnolence et coma). Ces manifestations surviennent dans les premières semaines qui suivent l'intervention, s'accompagnent d'une importante perte de poids et, fait notable, sont aggravées par l'ingestion de viande.

Par la suite, de nombreux auteurs ont utilisé la dérivation porto-cave chez le chien comme modèle d'étude de l'encéphalopathie hépatique [BOLLMAN (17), MATTEWS (120), RIDDEL (141)], mais l'importance des troubles observés est variable. Ceci peut être en partie expliqué par les différences physiologiques qui existent entre les races d'animaux utilisés et par les variations des conditions d'élevage.

Les progrès techniques réalisés grâce à la microchirurgie permettent, depuis les travaux de LEE (94), de disposer d'un modèle de dérivation porto-cave termino-latérale chez le rat. Il est ainsi possible de réaliser des séries homogènes d'animaux opérés puisque les différentes races sont répertoriées, les conditions d'élevage sont standardisées et la nourriture est normalisée.

Ce modèle expérimental est utilisé par de nombreuses équipes à travers le monde [BIRCHER (12), BISMUTH (13), FISCHER (50), LEE (94), MARQUET (119)] et la concordance des observations publiées par ces différents auteurs montre la valeur de ce modèle.

B. — OBSERVATIONS CLINIQUES

Parallèlement à la réalisation des premières dérivations porto-caves chez l'animal, l'étude des cirrhoses hépatiques, observées en clinique humaine, a montré que l'ascite et surtout les hémorragies digestives, qui peuvent survenir au cours de l'évolution, sont sous la dépendance d'une hypertension du sang dans le système porte.

Pour tenter de réduire cette hypertension portale, les chirurgiens ont tout d'abord cherché à favoriser le développement des voies de dérivation porto-cave spontanées, comme TALMA avec l'omentopexie.

L'amélioration des techniques en chirurgie vasculaire a ensuite permis de réaliser des dérivations artificielles, en anastomosant la veine porte ou l'une de ses branches avec la veine cave.

Ce type d'intervention s'est largement répandu mais l'apparition d'une encéphalopathie semblait en être la rançon [JACKSON (82), SHERLOCK (147)].

L'exclusion circulatoire du foie, aggravée par la dérivation [GORIN (62)], est apparue comme un facteur prépondérant dans la survenue de ces complications neurologiques [BURCHELL (23), MAC DERMOTT (103), WARREN (178)], et pour essayer de conserver un flux portal minimum plusieurs techniques ont été développées, comme l'artérialisation de la veine porte [MAILLARD (105)], l'anastomose porto-cave latéro-latérale à débit minimum [MARION (117)] ou la dérivation sélective des varices œsophagiennes [WARREN (177)].

Cependant la survenue d'une encéphalopathie hépatique chez ces malades reste un problème imparfaitement résolu, ce qui justifie la poursuite de l'étude de ses mécanismes physiopathologiques.

C. — EXPRESSION CLINIQUE DE L'ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE

Schématiquement, il est possible de différencier des manifestations chroniques et des manifestations aiguës [ALAGILLE (1), DEGOS (37)].

— L'encéphalopathie chronique est dominée par l'existence de troubles émotionnels ou psychiatriques pouvant évoquer l'hystérie ou même la schizophrénie [READ (139), SHERLOCK (147), VOORHEES (171)]. Il s'y associe une diminution des capacités intellectuelles et des troubles du sommeil, ainsi qu'un syndrome cérébelleux et une dysarthrie. Il semble souvent difficile d'affirmer la relation entre ces troubles et la dérivation qui ne fait, peut-être, que révéler un état préexistant.

Chez l'animal, en particulier chez le rat, ces manifestations chroniques, provoquées par la dérivation porto-cave, sont bien connues. BEAUBERNARD (6) a montré que dès la première semaine apparaissait une insomnie avec diminution de la durée totale des sommeils lent et paradoxal, ainsi qu'une hyperactivité motrice détectée par l'électromyogramme à partir de la quatrième semaine. DEGOS (36) a décrit des troubles de l'équilibre et de la marche évoquant un syndrome cérébelleux.

— Les manifestations de l'encéphalopathie aiguë sont classiques. Elles associent, chez l'homme comme chez l'animal, des troubles du comportement d'installation insidieuse (phases de somnolence puis d'agitation, désorientation temporo-spatiale) et des troubles moteurs extra-pyramidaux (hypertonie, astérisis). L'évolution peut se faire vers un coma calme, avec parfois des phases de convulsions. En l'absence de traitement, il s'aggrave progressivement, s'accompagnant d'une disparition des réflexes. L'électro-encéphalogramme n'est pas spécifique, montrant des ondes lentes et un haut voltage.

II. — LES DÉRIVATIONS PORTO-CAVES SUR FOIE SAIN CHEZ L'HOMME

A. — LES MODÈLES POSSIBLES

Les cas de dérivations porto-caves réalisées chez l'homme dont le foie est préalablement sain sont exceptionnels. La revue de la littérature ne permet souvent que de retrouver des observations isolées qu'il est difficile de comparer.

I. - Les dérivations de nécessité

a) Pour envahissement néoplasique

MAC DERMOTT (101), en 1952, publie un cas de dérivation porto-cave chez un malade présentant un cancer de la tête du pancréas envahissant la veine porte. Le malade est décédé deux ans plus tard, après avoir présenté des épisodes d'encéphalopathie.

Des observations comparables ont été publiées par la suite [HUBBARD (78), PRIOTON (136)], mais de tels exemples restent rares et isolés. Une étude précise du mécanisme des manifestations neurologiques observées est difficile, car il s'agit de malades chez lesquels une pancréatectomie est réalisée et dont l'état général est déjà précaire au moment de l'intervention.

b) Pour compression extrinsèque

Parmi les multiples causes de compression du pédicule hépatique (kyste hydatique, ulcère duodénal...), les adénopathies tuberculeuses représentent une étiologie non exceptionnelle [GOUFFIER (63)]. Il peut en résulter une hypertension portale

responsable d'hémorragies digestives [BOURGEON (19), LORRIAUX (100), PARAF (131)]. A propos d'un cas ayant nécessité une dérivation porto-cave, TESTART (167) signale l'apparition d'une encéphalopathie hépatique dans les suites opératoires immédiates.

2. - Les dérivations pour maladies métaboliques

A la suite de travaux expérimentaux sur les anastomoses porto-caves termino-latérales, il est apparu que la dérivation entraînait des modifications du métabolisme des lipides et des glucides [DEAN (35), PATRICIO (132), STARZL (159)], dont l'effet pouvait être bénéfique dans deux types de maladies métaboliques : les glycogénoses et les hyperlipidémies.

Les glycogénoses sont des maladies du métabolisme du glycogène qui, à la suite d'un trouble enzymatique, ne peut être utilisé comme réserve de sucre. Il en résulte des accidents d'hypoglycémie avec acidose et hyperlipidémie. L'efficacité du fractionnement des repas est renforcée par la dérivation porto-cave, qui diminue la fréquence et la gravité des accidents hypoglycémiques [CRIGLER (34), ODIEVRE (126), STARZL (161)].

Les hypercholestérolémies familiales essentielles (type II) sont des maladies héréditaires, rebelles au traitement médical, et dont le pronostic est dominé par la survenue précoce de complications cardio-vasculaires à type de sténoses coronariennes ou aortiques. La dérivation porto-cave permet la normalisation de la cholestérolémie et la régression des manifestations cliniques [BLANCHARD (16), FARRIAUX (46, 47), STARZL (158, 160)].

Ces indications restent exceptionnelles et, bien qu'aucune encéphalopathie n'ait été décrite après la réalisation d'une anastomose porto-cave termino-latérale dans ce type de maladie, il est difficile d'en tirer des conclusions quant aux désordres biologiques provoqués par la dérivation.

3. - Les cavernomes et les thromboses du système porte

Ce type de lésion est responsable d'une interruption du flux portal hépatique, dont la conséquence est le développement d'une hypertension dans le système porte favorisant la mise en jeu d'anastomoses porto-caves spontanées.

En 1956, SUMMERSKILL (163) a attiré l'attention sur la possibilité d'apparition d'une encéphalopathie hépatique chez les malades atteints d'une thrombose portale.

Par la suite, THOMPSON (168) puis MIKKELSEN (122) confirment l'existence d'encéphalopathies hépatiques chez ces sujets.

Enfin VOORHEES (171), en 1973, montre la fréquence des manifestations neuro-psychiatriques chez les malades opérés dans l'enfance d'un cavernome portal et ayant subi une dérivation : sur huit sujets revus, cinq avaient effectué des séjours en hôpital psychiatrique, et trois présentaient des troubles neurologiques modérés avec des perturbations électro-encéphalographiques.

Plus récemment, SMITH-LAING (152) utilise ce modèle de dérivation porto-cave sur foie sain pour étudier le métabolisme de l'insuline.

Nous avons donc choisi de revoir une série de malades présentant un cavernome portal, pour étudier, chez eux, les conséquences biologiques et histologiques de leur affection.

B. — LES CAVERNOMES PORTAUX

I. Définition

On décrit sous le nom de cavernome portal une lésion caractérisée par le remplacement de tout ou partie de l'axe portal non perméable par une multitude de petites veines hépatopètes dont l'ensemble forme une masse spongieuse [LEGER (95)].

Le passage du sang d'origine portale ne peut se faire normalement à travers ces néo-vaisseaux et il en résulte, en amont, une hypertension portale responsable de la symptomatologie clinique et, en aval, un blocage pré-sinusoïdal.

Le cavernome portal représente l'étiologie la plus fréquente des hypertensions portales de l'enfant [67 % d'après CARCASSONNE (25)] à côté des obstacles intra- ou sus-hépatiques.

2. - Etiologie

Selon leur étiologie, les cavernomes se répartissent en deux groupes :

— Les uns sont dits « **acquis** » car ils apparaissent comme la complication d'une infection néonatale. Ce sont les moins fréquents. [(36 % d'après ALAGILLE (1)).

Le plus souvent, un cathéter ombilical, posé à la naissance en est responsable [SARRUT (144)]. Il s'agit soit d'un cathéter dont la mise en place est défectueuse, celui-ci étant bloqué dans une branche de la veine porte [SYMANSKY (164)], soit d'un cathéter laissé pendant une longue période [LARROCHE (93)] et dans lequel des produits irritants sont injectés. Les lésions de la paroi vasculaire sont responsables de la survenue d'une thrombose.

Plus rarement, une septicémie [LEGER (97)] ou une suppuration abdominale [SHALDON (146)] peuvent expliquer la survenue de la thrombose portale.

— Les autres sont dits « **idiopathiques** » et sont plus fréquents [64 % d'après ALAGILLE (1)]. Ce sont des cas où aucune notion étiologique ne peut être retrouvée [AUVERT (4)] et qui sont parfois associés à des malformations viscérales [ODIEVRE (127)]. Ils peuvent correspondre à une sténose de la veine porte [MARION (116)] pouvant aller jusqu'à l'agénésie complète [MAROIS (118)] où même jusqu'à l'anastomose porto-cave dysembryoplasique [BRUNELLE (22), HELLWEG (73)].

3. - Anatomie

A la dissection, le cavernome revêt l'aspect d'une masse fibrospongieuse, parcourue par des veines tortueuses.

Sur une coupe histologique, on retrouve les vestiges des vaisseaux portes entourés d'un lacs de canaux veineux irréguliers et dilatés, dont la paroi est très mince et qui constituent le cavernome [LEGER (95)].

4. - Conséquences hémodynamiques d'amont

L'obstacle à l'écoulement normal du flux porte est responsable en amont d'une hypertension portale. Celle-ci se définit hémodynamiquement comme l'existence d'un gradient de pression supérieur à 7 à 10 mm de mercure entre les systèmes porte et cave [ALAGILLE (1)], la pression portale physiologique ne devant donc pas dépasser 13 à 15 mm de mercure.

Cette hypertension portale provoque une splénomégalie et aboutit au développement d'une circulation collatérale hépatofuge, dérivant le sang veineux splanchnique vers le système cave, en utilisant des anastomoses porto-caves préexistants mais non fonctionnelles chez le sujet normal.

Les voies de dérivation porto-cave, mises en jeu à contre-courant, sont nombreuses [VACCA (169), CHUZEL (28)] :

— **Les anastomoses gastro-œsophagiennes** sont importantes car elles aboutissent à la constitution de varices œsophagiennes responsables, par leur rupture, des hémorragies digestives. Elles se font par l'intermédiaire des veines gastriques courtes et postérieures, spléno-tubérositaires et coronaire stomachique qui communiquent avec les réseaux œsophagiens et diaphragmatiques, rejoignant ainsi le système azygos et la veine cave inférieure. Seuls les plexus œsophagiens sous-muqueux sont responsables du risque hémorragique.

— **Les anastomoses pelvi-rectales** unissent les branches d'origine de la veine hémorroïdale supérieure, tributaire du système porte, aux veines hémorroïdales moyennes et inférieures, tributaires du système cave inférieur.

— **Les anastomoses péritonéo-pariétales** existent au niveau des zones d'accolement des viscères digestifs, particulièrement entre la rate et le système azygos au niveau de la paroi thoracique postérieure. Il existe aussi de nombreuses anastomoses colo-pariétales au niveau des fascia d'accolement.

— **Les anastomoses spléno-rénales** sont soit directes, entre la veine splénique et la veine rénale (anastomose de MARIAU) ou entre les veines du parenchyme splénique et la veine rénale (anastomose de LEJARS), soit indirectes comme l'anastomose gastro-phréno-capsulo-rénale de GILLOT.

— Notons enfin qu'en cas de cavernome, il n'existe pas d'anastomoses porto-ombilico-caves, car l'intégrité de la branche gauche de la veine porte est indispensable à leur développement.

5. - Manifestations cliniques et examens complémentaires.

a) **Les signes révélateurs** des cavernomes portaux sont sous la dépendance de l'hypertension portale et de ses complications.

— **La splénomégalie** est une manifestation constante et précoce de l'hypertension portale [WILSON (180)]. Habituellement modérée, elle n'est pas toujours découverte avant la survenue des autres complications mais sa constatation doit faire rechercher systématiquement une hypertension portale.

— Le plus souvent, c'est une **hémorragie digestive** haute par rupture de varices œsophagiennes qui révèle l'hypertension portale [ARCARI (3)]. Il s'agit d'hématémèses dans la majorité des cas, mais parfois d'un mélæna isolé. Pour ALAGILLE (1), les hémorragies semblent plus précoces en cas de cavernome acquis (2 ans) qu'en cas de cavernome idiopathique (3 ans). Il n'est cependant pas rare de les voir survenir après l'âge de 10 ans [MARION (116)]. Ces manifestations hémorragiques signent la gravité de l'hypertension portale, et bien qu'elles ne mettent que

rarement en jeu le pronostic vital lors du premier épisode [FOSTER (56)], leur récurrence est responsable de la mortalité dans cette affection [KEIGHLEY (90)].

— La survenue d'une **ascite** est une éventualité rare pour tous les auteurs sauf CLATWORTHY (30) pour qui il s'agit d'une manifestation précoce disparaissant après le développement des voies de dérivation porto-caves spontanées.

b) **Les examens complémentaires** ont un double but : confirmer l'hypertension portale et la rattacher à un obstacle pré-hépatique.

— L'**endoscopie** et le **transit baryté œso-gastrique** font la preuve de l'existence de varices œsophagiennes caractéristiques de l'hypertension portale.

— La **spléno-portographie** permet de confirmer et de quantifier l'hypertension portale par la prise de pression et de visualiser le cavernome : la veine porte est filiforme ou absente et il existe une circulation collatérale hépatopète par le cavernome et surtout hépatofuge par les voies de dérivation spontanées.

— Si la spléno-portographie est impossible, le système porte peut être visualisé, soit au temps veineux d'une **artériographie coeliaque et mésentérique**, soit par une **iléoportographie** réalisée au cours d'une laparotomie.

— Le **bilan biologique** montre que la fonction hépatique est le plus souvent normale avec parfois une rétention anormale de la Brome Sulfone Phtaleine [ALAGILLE (1)]. Le bilan sanguin peut montrer une thrombocytopénie en cas d'hypersplénisme [TANK (165)] ou une pancytopénie [VOORHEES (172)] en période post-hémorragique.

6. - Principes thérapeutiques

Schématiquement, trois attitudes sont possibles : surveillance et traitement médical des hémorragies, geste symptomatique sur les varices œsophagiennes et enfin dérivation porto-cave. La difficulté du traitement de cette affection explique la grande fréquence des réinterventions chez ces malades [FONKALS-RUD (54)].

a) La simple surveillance médicale, à proximité d'un centre où un traitement d'urgence des hémorragies peut être mis en œuvre, permet de retarder l'heure du traitement chirurgical [FONKALSRUD (55), PINKERSON (134)]. Il semble qu'après l'âge de 15 ans les hémorragies deviennent moins fréquentes [COHEN (31)] car les voies de dérivation, autres que les anastomoses gastro-œsophagiennes, sont suffisamment développées.

b) Les **gestes symptomatiques** sur les varices œsophagiennes sont souvent utiles mais leur efficacité rarement définitive.

- Longtemps la **splénectomie isolée** a été utilisée chez ces malades, dans le but de réduire le flux sanguin passant dans les varices et de supprimer l'hypersplénisme. Elle n'améliore pas l'évolution de la maladie [ARCARI (3), COHEN (31), FOSTER (56), PINKERTON (134)]. Elle est responsable de troubles de la crase sanguine, modifie les conditions hémodynamiques locales et fait disparaître certaines voies de dérivation spontanées [GOUNOT - RIBEYROLLES (64)].

- La **ligature des varices œsophagiennes** est insuffisante pour empêcher la survenue des récides [COHEN (31), RAF-FENSPERGER (138)], mais elle peut permettre d'attendre que l'enfant grandisse pour qu'une intervention de dérivation soit techniquement possible.

- La **transsection de l'œsophage** (opération de MILNES WALKER) n'a qu'une efficacité temporaire [COHEN (31), WILSON (180)].

- L'**œsogastrectomie polaire supérieure** mérite une place à part parmi les gestes symptomatiques. Il s'agit d'une intervention efficace pour la prévention des hémorragies, mais il existe un risque important de reflux gastro-œsophagien puis de sténose peptique par œsophagite [ARCARI (3), FONKALSRUD (55), MARION (116)]. Ce geste est donc réservé à des cas particuliers d'évolution défavorable : soit en urgence devant une hémorragie cataclysmique mettant en jeu le pronostic vital et obligeant à réaliser rapidement l'hémostase, soit lorsqu'une dérivation est irréalisable techniquement, du fait du calibre des vaisseaux, en cas de cavernome étendu, soit enfin après échec des interventions de dérivation, lors de la survenue d'une récide hémorragique.

c) La réalisation d'une **dérivation porto-cave chirurgicale** reste, pour tous les auteurs, la méthode de choix permettant d'éviter les récives hémorragiques en abaissant la pression portale.

Les modalités techniques du shunt sont variables et dépendent des habitudes de l'opérateur, de la disposition anatomique rencontrée, et surtout du calibre des vaisseaux, le plus volumineux étant de préférence choisi pour l'anastomose afin de diminuer le risque de thrombose secondaire. Dans tous les cas, le tronc de la veine porte est inutilisable pour l'anastomose [GIBSON (59), VOORHEES (172)].

- L'**anastomose spléno-rénale**, termino-latérale, est réalisable, même chez de jeunes enfants aux vaisseaux de petit calibre en utilisant des techniques microchirurgicales [BISMUTH (15), CARCASSONNE (25)]. On peut reprocher à cette technique de comporter une splénectomie mais ce geste ne semble pas augmenter le risque infectieux [BRAULT (21)].

- L'**anastomose mésentérico-cave** [MARION (114, 115), CLATWORTHY (29)] ou **mésentérico-iliaque** [AUVERT (4)] n'a pas cet inconvénient, mais peut entraîner des troubles veineux au niveau des membres inférieurs à la suite de la ligature du système cave. Elle présente l'avantage de porter sur des vaisseaux de calibre important.

- En cas de cavernome ou de thrombose étendu à tout le système porte, certains auteurs [FOSTER (56), MAILLARD (106), PINKERTON (134), VOORHEES (172)] ont proposé de réaliser une **anastomose « de fortune »** entre une veine dilatée du cavernome et le système cave. Ce type d'anastomose ne semble pas donner de bons résultats à long terme.

- Enfin certains auteurs [RODGERS (142)] proposent d'utiliser des montages comme l'**anastomose spléno-rénale distale** décrite par WARREN (177), qui permet de réaliser une dérivation sélective des varices œsophagiennes mettant ainsi les malades à l'abri des hémorragies digestives. Ce type de dérivation n'a pas encore fait la preuve de ses avantages par rapport aux autres techniques.

III. — CONSÉQUENCES DE LA DÉRIVATION PORTO-CAVE SUR FOIE SAIN

A. — HÉMODYNAMIQUE HÉPATIQUE

En aval de l'obstacle portal ou de la dérivation se produit une diminution ou une annulation du flux sanguin portal à destinée hépatique.

I. - Rappel anatomique

Schématiquement, le foie bénéficie d'une double vascularisation :

— artérielle, provenant de l'aorte par l'artère hépatique et ses branches,

— portale, constituant le système de drainage veineux des viscères abdominaux.

Dans le parenchyme hépatique, ces deux types de vaisseaux circulent au niveau des espaces portes, situés à la périphérie des lobules hépatiques qui constituent l'unité structurale et fonctionnelle de l'organe.

Ils se rejoignent ensuite en formant un réseau de capillaires radiés qui convergent vers les veines centro-lobulaires. Ces veines se drainent dans les veines sus-hépatiques afférentes à la veine cave inférieure [ELIAS (44)].

2. - Hémodynamique

Le débit sanguin total du foie est évalué, en moyenne, chez l'homme adulte, entre 1 500 et 2 000 ml/min. L'artère hépatique intervient environ pour 1/3 et la veine porte pour 2/3 [BEN-HAMOU (8)].

COUINAUD (33), dans un travail expérimental réalisé sur des foies humains isolés, a montré l'existence d'interactions entre les courants sanguins d'origine artérielle et portale : le débit d'une perfusion simultanée par l'artère et la veine n'atteint pas la somme des débits obtenus par perfusion séparée des deux vaisseaux. Il existe donc une gêne mutuelle entre les deux courants sanguins qui peut être expliquée par la présence de shunts artério-portes [CHENDEROVITCH (27)].

Les travaux expérimentaux réalisés après anastomose porto-cave [DEVIC (41), HEZEZ (76), RESTREPO (140)] comme les travaux cliniques portant sur des cas de cavernomes [LEGER (95)] montrent qu'il persiste, malgré l'interruption du flux portal, un débit hépatique total égal environ aux 2/3 du débit normal. Le débit sanguin de l'artère hépatique doit donc pratiquement doubler, et il est possible de le vérifier par des méthodes de dilution [HEZEZ (76), LEGER (95)].

Les causes de cette augmentation de débit semblent se situer au niveau des modifications hémodynamiques survenant dans les sinusoides.

L'utilisation du modèle théorique proposé par VADOT (170), qui compare la vascularisation hépatique à un montage électrique composé de trois résistances (veine porte, artère hépatique, veines sus-hépatiques) montre qu'une augmentation de la résistance au niveau du tronc porte n'entraîne pas de modifications du débit dans l'artère hépatique.

Ce modèle ne rend compte que de résistances statiques à l'écoulement du sang, alors que les artères hépatiques ont une vasomotricité et une élasticité importantes.

MALLET-GUY (108) et MANSOURI (113) ont montré que la sympathectomie péri-artère hépatique provoque une augmentation de débit de 16 % en moyenne, pouvant aller jusqu'à 40 %, et cette technique peut être utilisée pour tenter de réduire les conséquences hémodynamiques de la dérivation [SMITH (151)].

Pour BURCHELL (23), l'existence d'une cirrhose n'empêche pas cette augmentation du débit dans l'artère hépatique après dérivation porto-cave. Il propose deux explications à ce phénomène. D'une part la diminution de la pression sinusoïdale, due à l'interruption du flux portal, facilite l'écoulement du sang artériel et les simples propriétés élastiques de la paroi des artères expliquent déjà en partie l'hyperdébit observé. D'autre part, il existe une réaction de type « Feed-Back » entre les résistances artériolaires et la teneur en oxygène : l'augmentation de la pression partielle de l'oxygène au niveau des sinusoïdes provoquant une diminution des résistances, d'où une augmentation du débit.

A cette augmentation de débit correspond un accroissement du calibre et du nombre des artères retrouvé histologiquement [HESS (75)].

B. — HISTOLOGIE HÉPATIQUE

Par les modifications hémodynamiques qu'elle provoque, la dérivation porto-cave est responsable d'altérations vasculaires et cellulaires au niveau du foie.

I. - Modifications vasculaires

Retrouvées fréquemment en cas de cavernome, elles sont représentées par une sclérose portale et une congestion péri-centro-lobulaire [LEMAIGRE (98)], avec parfois un aspect de dilatation des artères [GIBSON (59)].

Chez l'animal, après dérivation porto-cave, on retrouve des lésions proches avec une atteinte centro-lobulaire et sinusoïdale [HEZEZ (76)].

La microscopie électronique permet de préciser les aspects observés et montre, dans les travaux expérimentaux, des modifications au niveau de l'espace de Disse et du pôle vasculaire des hépatocytes [FIGARELLA (49)].

2. - Modifications cellulaires

Elles semblent être la conséquence de l'ischémie relative du foie. Il existe une atrophie des hépatocytes [PUTNAM (137)] avec parfois des zones de nécrose et une dégénérescence cellulaire avec stéatose retrouvée après dérivation aussi bien chez l'homme [MAC DERMOTT (102), HUBBARD (78)] que chez l'animal [LEE (94), PUTNAM (137)].

Les études en microscopie électronique, réalisées chez l'animal, confirment la dégénérescence des organites intra-cellulaires, en particulier de l'ergastoplasme et des mitochondries [HEZEZ, 76].

C. — BIOLOGIE : THÉORIES ACTUELLES DE L'ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE

La survenue d'une encéphalopathie constitue la complication majeure de tous les types d'atteinte hépatique, que ce soit l'exclusion circulatoire par dérivation portale ou la destruction du parenchyme hépatique par atteinte virale ou toxique.

Les manifestations neurologiques observées sont sous la dépendance de perturbations fonctionnelles cérébrales. On ne retrouve pas d'altérations anatomiques des neurones en dehors d'un œdème cérébral en cas d'évolution aiguë [WARE (176)] et d'une augmentation du nombre et de la taille des astrocytes en cas d'évolution chronique [BENHAMOU (7), CAVANAGH (26), TAYLOR (166)].

L'évolution du coma hépatique est marqué par une diminution du débit sanguin cérébral et de la consommation en oxygène

et en glucose [MAIOLO (107), POLLI 135]], mais il n'est pas démontré s'il s'agit des causes ou des conséquences de l'atteinte cérébrale.

Il est logique de chercher la cause des troubles cérébraux dans les modifications biologiques provoquées par l'exclusion circulatoire ou l'atteinte cellulaire hépatique. Si le mécanisme exact reste inconnu, de nombreuses hypothèses sont proposées pour expliquer l'encéphalopathie hépatique [DELAFOSSÉ (39)].

1. - Diminution de la sécrétion de substances indispensables au fonctionnement cérébral

GEIGER (58), en perfusant une tête de chat isolée, a montré que pour éviter la survenue de perturbations métaboliques et électriques, il était indispensable soit d'interposer un foie en amont sur la perfusion, soit d'ajouter à celle-ci des extraits hépatiques. La cytidine et l'uridine semblaient être les substances en cause, mais aucune observation clinique n'a permis de vérifier cette hypothèse.

2. - Production de substances toxiques

Les transaminases ont été invoquées, sans qu'il soit possible de faire la preuve de leur responsabilité.

Cependant, l'hypothèse d'une substance toxique connaît un regain d'intérêt avec les « moyennes molécules » : il est en effet possible de traiter certains comas hépatiques, survenant au cours des hépatites fulminantes avec lyse cellulaire majeure, par hémodialyse sur membrane de poly-acrylonitrile [OPOLON (129), SILK (149)]. Ce type de membrane permet d'épurer les substances d'un poids moléculaire inférieur à 20 000. Par contre, l'utilisation d'une membrane de cuprophane, qui épure les substances d'un poids moléculaire inférieur à 600, ne permet pas d'améliorer le coma chez ces malades. Il semble donc que l'on puisse incriminer une substance d'un poids moléculaire compris entre 600 et 20 000, mais elle reste à isoler.

3. - Dysmétabolisme de certaines substances

a) L'ammoniaque :

Le rôle de l'hyperammoniémie est soupçonné sur des travaux expérimentaux [HAWKINS (72), RIDDEL (141)] et cliniques [MAC DERMOTT (102), WARREN (178)], mais le mécanisme exact de son action n'est pas démontré.

— L'ammoniaque a dans l'organisme une triple origine : intestinale essentiellement par hydrolyse des protéines des aliments et éventuellement du sang sous l'influence des enzymes microbiennes responsables des réactions de désamination, rénale par transamination et désamination des acides aminés plasmatiques, et enfin musculaire accessoirement.

— Son métabolisme se fait selon 3 voies différentes : la principale est la voie uréogénique de KREBS-HENSELEIT, au niveau du foie, la seconde est la voie de la glutamine au niveau du muscle et du cerveau, et enfin accessoirement la voie de l'acide gamma-amino-butyrique, au niveau du cerveau.

— L'hyperammoniémie, classique en cas d'insuffisance hépatique, semble donc facilement explicable : d'une part, la dérivation porto-cave détourne du métabolisme hépatique l'ammoniaque, produit en grande quantité au niveau de l'intestin, et lui permet de passer directement dans la circulation générale [GIPS (60)] ; d'autre part, l'atteinte des cellules hépatiques réduit la principale voie de dégradation de l'ammoniaque par diminution du capital enzymatique et par un phénomène d'inhibition allostérique bloquant le cycle de KREBS [ZWEIG (182)].

— Plusieurs hypothèses essaient d'expliquer la toxicité cérébrale de l'ammoniaque.

- Certaines sont basées sur un ralentissement du métabolisme cérébral :

Pour BESSMAN (11), l'utilisation de la voie de la glutamine provoquerait une baisse de l'alpha-céto-glutarate, d'où un ralentissement du cycle de KREBS. Les bases biochimiques de cette hypothèse n'ont pas été vérifiées [BERL (10)].

Pour WALKER (173), l'utilisation de la voie de la glutamine conduirait à une carence en ATP d'où un blocage de la pompe à sodium au niveau des astrocytes, responsable d'une hypoxie cérébrale.

Pour MAC KHANN (104), l'ammoniaque bloquerait le cycle de KREBS en empêchant la décarboxylation du pyruvate.

Toutes ces théories énergétiques sont critiquables, car il ne semble pas exister de variations des substrats du cycle de KREBS ni de l'ATP cérébral lors du coma hépatique [ZIEVE (181)].

- D'autres hypothèses ont été proposées :

Pour GOETCHUS (61), l'utilisation de la voie de la glutamine serait responsable d'une accumulation d'acide gamma-aminobutyrique qui pourrait interférer avec les neuro-transmetteurs.

Pour SKOU (150), la toxicité directe de l'ammoniaque sur la membrane des neurones provoquerait une modification des transports du sodium et du potassium.

Pour BRAGANCA (20), l'ammoniaque serait responsable d'une inhibition de la synthèse de l'acétylcholine [WALKER (174)].

— Au total, le rôle de l'hyperammoniémie reste discutable :

- Il faut expérimentalement injecter des doses très importantes d'ammoniaque pour provoquer des troubles neurologiques (10 à 20 fois les taux trouvés dans l'encéphalopathie).

- Il n'y a pas de corrélation entre l'ammoniémie et les manifestations neurologiques.

- L'hyperammoniémie peut manquer alors qu'il existe des signes cliniques d'encéphalopathie.

b) Les acides aminés :

— La glutamine :

Le taux de la glutamine est élevé dans le liquide céphalo-rachidien des malades présentant une encéphalopathie [WALS-CHE (175)]. Nous avons vu que la voie de la glutamine pouvait constituer une voie de dégradation de l'ammoniaque. Certains travaux ont montré que la glutamine était produite plus par la névroglie que par les neurones, et ce fait a été rapproché de la prolifération des astrocytes observée en cas d'encéphalopathie [BENJAMIN (9)].

— La méthionine :

En cas d'encéphalopathie hépatique, des taux élevés sont retrouvés dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien [IOB (80)]. Son métabolisme étant essentiellement hépatique, l'atteinte cellulaire semble responsable de ce phénomène [SOETERS (155)]. La méthionine pourrait être à l'origine de certaines manifestations neurologiques, soit en provoquant une diminution du taux d'ATP cérébral [HARDWICK (71)] soit en devenant toxique par la formation de dérivés méthylés [SPOERLEIN (156)].

— Les acides aminés aromatiques :

Il existe une augmentation des taux plasmatiques de la phénylalanine et de la tyrosine en cas d'encéphalopathie hépatique [FISCHER (53), JAMES (84)]. Cette augmentation peut être rattachée à un dysmétabolisme hépatique, les hépatocytes étant dans l'incapacité d'hydroxyler la phénylalanine en tyrosine et de métaboliser cette dernière en acide para-hydroxy-phényl-pyruvique [FARAJ (45)]. De plus, il existe une libération de ces acides aminés par le muscle en cas de jeûne ou de stress [DEMONTIS (40), SOETERS (153)].

Ces deux acides aminés sont les précurseurs des neurotransmetteurs cérébraux dopaminergiques et noradrénergiques [JELLINGER (86)]. La tyrosine est transformée en DOPA par la tyrosine hydroxylase puis la DOPA en dopamine par la DOPA décarboxylase. Enfin la dopamine est hydroxylée en noradrénaline. Dopamine et noradrénaline sont des neurotransmetteurs cérébraux et constituent les amines d'éveil [JOUVET (89)].

La présence d'un excès de phénylalanine et de tyrosine est responsable de l'accumulation de produits de dégradation des précurseurs des amines cérébrales (phényl-éthylamine, phényl-éthanolamine, tyramine et octopamine). Ces produits sont considérés comme des faux neurotransmetteurs qui se substituent aux vrais [DODSWORTH (43)] et ont une action dépressive sur le système nerveux [MANDELL (111)]. Les taux plasmatiques de tyramine [FARAJ (45)] et d'octopamine [LAM (92), MANGHANI (112)] peuvent être corrélés à la présence ou non d'une encéphalopathie.

— Les acides aminés ramifiés :

Le taux plasmatiques des acides aminés ramifiés (valine, leucine et isoleucine) est subnormal ou diminué en cas d'encéphalopathie hépatique [DELAFOSSE (38), DEMONTIS (40), FISCHER (52)].

Ceci peut être expliqué par une augmentation de leur captation par le muscle et les graisses [SOETERS (153)].

Leur concentration plasmatique joue un rôle essentiel dans la perméabilité de la barrière hémoméningée vis-à-vis d'autres acides aminés [phénylalanine, tyrosine et tryptophane [GUROFF (69)]. Il existe un phénomène de compétition entre ces différents acides, et une diminution du taux plasmatique des acides aminés ramifiés favorise la pénétration intracérébrale des acides aminés aromatiques et du tryptophane libre [MATTSON (121)].

FISCHER (51) a mis en évidence une relation mathématique liant l'équilibre des acides aminés plasmatiques à la présence

d'une encéphalopathie, en calculant le rapport molaire des taux des acides aminés aliphatiques à chaînes ramifiées aux acides aminés aromatiques. Le rapport est de 3,5 à 4 chez le sujet sain, et il devient inférieur à 1,5 en cas d'encéphalopathie hépatique. Ces perturbations semblent en relation étroite avec l'apparition intra-cérébrale de faux neurotransmetteurs, quelle que soit l'étiologie de l'atteinte hépatique.

En cas d'encéphalopathie d'origine cirrhotique, la normalisation de ce rapport par une perfusion riche en acides aminés ramifiés permet d'obtenir le réveil des malades dans 93 % des cas, mais ce traitement n'est efficace que dans 22 % des cas de comas par hépatite [BOULETREAU 18]. Il semble donc que, bien que des modifications biochimiques comparables soient observées dans ces deux étiologies, le mécanisme exact de leur action soit différent.

— Le tryptophane :

Les taux plasmatiques sont élevés en cas d'encéphalopathie hépatique [HIRAYAMA (77)]. Le tryptophane pourrait avoir une toxicité directe sur l'encéphale [OGIHARA (128)], mais il pourrait aussi être responsable d'une augmentation de la synthèse cérébrale de sérotonine [FERNSTROM (48)]. Cette amine du sommeil lent est augmentée en cas de coma hépatique et semble donc jouer un rôle dans la survenue de l'encéphalopathie [BALDESSARINI (5)].

c) Les acides gras :

Au cours de l'encéphalopathie des cirrhotiques, il existerait une augmentation du taux plasmatique des acides gras à chaîne courte [ZIEVE (181)] et surtout à chaîne moyenne, dont l'acide octanoïque [STAEFFEN (157)]. L'injection d'octanoate de sodium provoque, chez les mammifères, un coma réversible.

Par ailleurs, les acides gras non estérifiés semblent jouer un rôle dans le métabolisme du tryptophane, en entraînant une augmentation du taux plasmatique du tryptophane libre [JAMES (83)].

d) Les hormones :

Les hormones telles que l'insuline et le glucagon, dont l'action métabolique est particulièrement importante au niveau du foie, sont souvent présentes à des taux anormaux en cas d'atteinte hépatique et d'encéphalopathie.

— Le glucagon est élevé (2 à 10 fois le taux normal) après dérivation porto-cave chez l'homme comme chez le chien [SHERWIN (148), SOETERS (154)]. Cette augmentation est contemporaine de celle du taux plasmatique des acides aminés aromatiques et de l'apparition des signes d'encéphalopathie. On ne connaît pas la cause exacte de cette hyperglucagonémie, mais il est possible que l'ammoniémie puisse jouer un rôle [JAMES (85)].

— Il existe une hyperinsulinémie chez le cirrhotique [WASAKI (81), MUNRO (125), SMITH-LAING (152)] et chez l'animal après dérivation porto-cave [LICKLEY (39), SOETERS (155)]. Cette hyperinsulinémie peut être due, soit à une augmentation de la sécrétion pancréatique, soit à une diminution de son métabolisme. Le dosage du C-peptide plasmatique permet de répondre à cette question : le pancréas sécrète des quantités équimolaires d'insuline et de C-peptide qui sont produits par le clivage d'une molécule de pro-insuline. A la différence de l'insuline, la dégradation du C-peptide est extra-hépatique et son taux plasmatique reflète la sécrétion pancréatique. JOHNSON (87) a ainsi montré que la sécrétion pancréatique d'insuline est normale en cas de cirrhose. Deux mécanismes peuvent donc expliquer l'hyperinsulinémie : la dérivation porto-cave détourne du foie l'insuline produite par le pancréas, et l'atteinte cellulaire hépatique diminue le métabolisme de cette hormone [SMITH-LAING (152)].

Par son action périphérique, l'insuline facilite la captation par le muscle des acides aminés ramifiés, ce qui explique la baisse de leur taux plasmatique.

Cette revue de la littérature montre que l'atteinte hépatique, qu'elle soit d'origine hémodynamique par dérivation porto-cave,

ou anatomique par lésion des cellules, est responsable d'altérations biologiques complexes dont la conséquence cérébrale est l'apparition d'une encéphalopathie.

Dans ce travail, nous avons cherché à vérifier si, en cas de cavernome portal, c'est-à-dire de lésion pré-hépatique, la simple diminution du flux portal est capable de provoquer des désordres biologiques susceptibles d'être à l'origine d'une encéphalopathie hépatique.

CHAPITRE II

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. — ÉTUDE CLINIQUE

Notre étude porte sur 14 cas de cavernomes portaux, 10 adultes de 18 à 41 ans (moyenne : 34 ans) et 4 enfants de 11 à 13 ans (moyenne : 12 ans).

Il s'agit de cavernomes « idiopathiques » dont deux cas avec des malformations associées (observations 11 et 14) et un cas familial chez le frère et la sœur (observations 12 et 13).

Tous les malades ont présenté des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes ayant nécessité des gestes chirurgicaux d'hémostase ou de dérivation. Dans six cas (observations 2, 4, 10, 11, 12, 13), la réalisation d'une anastomose porto-cave a permis d'éviter la récurrence des hémorragies.

Le diagnostic de cavernome a été affirmé sur les constatations angiographiques et opératoires.

A. — RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Madame CH..., née en 1939.

— En 1953, à l'âge de 14 ans, elle présente des hémorragies digestives. L'exploration chirurgicale montre qu'il existe un cavernome portal, et une anastomose spléno-rénale avec splénectomie est réalisée.

— En 1961, soit 8 ans plus tard, se produit une récidive hémorragique nécessitant, en urgence, une œsogastrectomie polaire supérieure.

— En 1966, elle présente un melæna qui reste isolé.

— Elle est revue en 1980. Aucune récidive hémorragique n'a eu lieu.

OBSERVATION 2

Monsieur PO..., né en 1942.

— En 1951, à l'âge de 9 ans, survenue d'hématémèses et découverte d'une splénomégalie.

— Les hématémèses se renouvellent en 1954, et une splénectomie associée à une ligature des varices œsophagiennes est réalisée.

— En 1960, puis en 1963, à l'âge de 21 ans, le malade présente de nouveau des hématémèses et une intervention de TALMA n'empêche pas une récidive quelques mois plus tard.

— Après une nouvelle hématémèse en 1972, un bilan artériographique confirme le diagnostic de carvernome portal. Une nouvelle intervention est réalisée en 1974, à l'âge de 32 ans. L'iléo-portographie per-opératoire (fig. 1) montre qu'il existe deux veines mésentériques, et une double anastomose mésentérico-cave permet de faire diminuer la pression portale de 24 à 16 mm de mercure. La continuité de la veine cave est rétablie par une prothèse en dacron qui est artérialisée de façon à éviter la thrombose.

— La fistule artério-veineuse est fermée en 1975 car il existe un œdème des membres inférieurs.

— Le malade est revu en 1980, il n'a pas présenté de récidive hémorragique.



FIG. 1. — Iléo-portographie per-opératoire (Observation 2) ; aspect de cavernome portal avec une dilatation importante des veines mésentériques.

OBSERVATION 3

Madame DE..., née en 1943.

— Elle présente en 1952, à l'âge de 9 ans, des hématomés. Une spléno-portographie montre un aspect de cavernome portal avec une pression de 24 mm de mercure. Une splénectomie et une anastomose spléno-rénale sont réalisées.

— Les hématomés se reproduisent en 1953, puis en 1954, obligeant à réaliser en urgence une ligature directe des varices gastriques et œsophagiennes.

— En 1957, alors que la malade a 14 ans, une récurrence hémorragique est traitée par une œsogastrectomie polaire supérieure.

— Par la suite, les hématomés ne se reproduisent pas, mais il existe un reflux œsophagien responsable d'une œsophagite peptique pour lesquels sont réalisées en 1963 une intervention anti-reflux type NISSEN, puis en 1974 une libération de l'œsophage et une pyloroplastie.

— La malade est revue en 1980, elle n'a pas présenté de récurrence hémorragique.

OBSERVATION 4

Madame VO..., née en 1943.

— En 1958, à l'âge de 15 ans, surviennent des hémorragies digestives sous la forme d'hématémèses et de méléna.

— En 1961, puis en 1962, à 19 ans, se produisent des récurrences. Une spléno-portographie est alors réalisée, montrant une sténose de la veine porte avec une pression de 30 mm de mercure. Une splénectomie et une anastomose spléno-rénale permettent d'abaisser la pression à 10 mm de mercure.

— La malade est revue en 1980. Elle n'a pas présenté de récurrence hémorragique.

OBSERVATION 5

Madame LE..., née en 1944.

— Elle présente en 1967, à l'âge de 23 ans, des hématomés. La spléno-portographie montre un aspect de cavernome portal, la veine porte étant remplacée par une veine flexueuse, avec une pression à 19 mm de mercure.

— En 1968, une splénectomie est réalisée. Elle n'empêche pas la récurrence hémorragique en 1971, puis en 1972. Une anastomose spléno-rénale est alors faite, permettant de faire baisser

la pression portale à 8 mm de mercure. L'anastomose est perméable à l'angiographie de contrôle réalisée 1 mois plus tard.

— En 1974, à 30 ans, une nouvelle récurrence hémorragique est traitée par une œsogastrectomie polaire supérieure avec interposition jéjunale. La pression est alors de 22 mm de mercure.

— Malgré une hématomérose de faible importance en 1977, la malade va bien lorsqu'elle est revue en 1980.

OBSERVATION 6

Madame DI..., née en 1945.

— Une splénomégalie isolée est découverte à l'âge de un an.

— En 1954, à 9 ans, la malade présente des hématoméroses. La spléno-portographie montre un aspect de cavernome avec une pression portale à 20 mm de mercure. Une splénectomie et une anastomose spléno-rénale sont réalisées.

— Une récurrence hémorragique se produit en 1969, puis en 1972 ; une anastomose mésentérico-cave, faite en 1973, à l'âge de 28 ans, permet d'abaisser la pression portale de 25 à 15 mm de mercure. Le contrôle angiographique au premier mois montre que l'anastomose n'est pas fonctionnelle.

— En 1979, une récurrence hémorragique est traitée par œsogastrectomie polaire supérieure.

— La malade va bien en 1980.

OBSERVATION 7

Monsieur BE..., né en 1950.

— En 1954, à l'âge de 4 ans, le malade présente des hémorragies digestives. L'exploration chirurgicale montre une sténose de la veine porte, et une anastomose spléno-rénale est réalisée.

— Un an après, en 1955, se produit une nouvelle récurrence, et une anastomose mésentérico-cave est faite, mais elle n'est pas fonctionnelle ; devant une hémorragie survenant 3 mois plus tard, une œsogastrectomie polaire supérieure est réalisée.

— Un reflux gastro-œsophagien, survenu en 1966, est amélioré par un traitement médical.

— Le malade va bien lorsqu'il est revu en 1980.

OBSERVATION 8

Monsieur CA..., né en 1950.

— A l'âge de 13 ans, en 1963, une splénomégalie est découverte lors d'un épisode d'hémorragies digestives (hématémèses et méléna). Une splénectomie est alors réalisée.

— Des récurrences hémorragiques se produisent en 1969 et en 1972, à 22 ans. L'exploration chirurgicale et l'iléo-portographie (fig. 2) montrent un aspect de cavernome étendu, rendant



FIG. 2. — Iléo-portographie per-opératoire (Observation 8) ; aspect de cavernome portal étendu à tout le système porte.

impossible toute tentative de dérivation du fait du calibre des vaisseaux, et une œsogastrectomie polaire supérieure est réalisée.

— Le malade est revu en 1980. Il n'a pas présenté de récurrence hémorragique.

OBSERVATION 9

Monsieur WE..., né en 1950.

— Le diagnostic d'hypertension portale est posé en 1962, à l'âge de 12 ans, devant la survenue d'hémorragies digestives, et une splénectomie est réalisée.

— Elle n'empêche pas la récurrence hémorragique en 1966. Une nouvelle intervention ne montre pas de vaisseaux anastomosables et une œsogastrectomie polaire supérieure est faite.

— Il ne se produit pas de récurrence hémorragique jusqu'en 1974 où une hématémèse révèle un ulcère gastrique qui est traité médicalement. L'endoscopie montre qu'il n'y a plus de varices œsophagiennes.

— Le malade est revu en 1980. Aucune récurrence hémorragique n'a eu lieu, mais il présente un syndrome dépressif important traité par les benzodiazépines.

OBSERVATION 10

Monsieur LA..., né en 1962.

— En 1966, à l'âge de 4 ans, il présente des hémorragies digestives mises sur le compte d'un ulcère duodénal traité médicalement.

— En 1973, à 11 ans, se produit une récurrence hémorragique et une splénomégalie est découverte. La spléno-portographie

montre un aspect de cavernome avec une hypertension portale à 30 mm de mercure. Une anastomose spléno-rénale avec splénectomie permet de réduire la pression à 17 mm de mercure.

— Il est revu en 1980 et n'a pas présenté de récurrence hémorragique.

OBSERVATION 11

Enfant MA..., né en 1967.

— Cet enfant présente un syndrome malformatif associant un retard statural, une hypoplasie de la branche droite de la mandibule avec ankylose temporo-mandibulaire droite, et une luxation de hanche bilatérale.

— En 1972, à l'âge de 5 ans, surviennent des hémorragies digestives et une splénomégalie est découverte. La spléno-portographie montre qu'il s'agit d'un cavernome portal avec une atrophie du tronc spléno-mésaraïque. La pression est de 20 mm de mercure. Une anastomose mésentérique-cave et une splénectomie sont réalisées.

— En 1979, une petite hématomérose reste sans suites.

— L'enfant est revu en 1980. Il n'a pas présenté de nouvelle récurrence.

OBSERVATION 12

Enfant FR... Patrice, né en 1967.

— A l'âge de 4 mois, une splénomégalie est découverte au cours d'un épisode de gastro-entérite aiguë avec déshydratation.

— En 1969, à l'âge de 2 ans, surviennent des hématoméoses et la spléno-portographie montre une hypoplasie de la veine porte.

— En 1970, une anastomose spléno-rénale avec splénectomie est réalisée. Elle permet d'abaisser la pression portale de 30 à 7 mm de mercure.

— Il est revu en 1980 et n'a pas présenté de récurrence hémorragique.

OBSERVATION 13

Enfant FR... Valérie, née en 1968 (sœur de FR... Patrice).

— Une splénomégalie est découverte en 1972. La splénoportographie montre un aspect de cavernome, mais l'absence d'hémorragies fait différer un geste chirurgical.

— En 1974, à l'âge de 6 ans, surviennent des hémorragies digestives en relation avec des varices œsophagiennes dont l'existence est confirmée par une gastroscopie. Une anastomose spléno-rénale avec splénectomie est réalisée.

— L'enfant est revue en 1980 et n'a pas présenté de nouvelles hémorragies.

OBSERVATION 14

Enfant CE..., né en 1969.

— Il présente des hématémèses en 1972, à l'âge de 3 ans, et une splénectomie est alors réalisée.

— Une récurrence hémorragique se produit 3 ans plus tard en 1975. L'exploration chirurgicale montre un aspect de cavernome portal avec une pression de 30 mm de mercure. Une anastomose mésentérico-iliaque droite est réalisée (il existe une agénésie de la veine iliaque gauche).

— En 1978, se produit une nouvelle récurrence hémorragique, qui nécessite une œsogastrectomie polaire supérieure.

— L'enfant est revu en 1980 et n'a pas présenté de récurrence hémorragique.

B. — EXAMENS RÉALISÉS

Les 14 malades ont été revus en consultation. Il leur avait été demandé de venir à jeun pour effectuer un bilan sanguin.

1. - Examen clinique :

Il a été orienté vers la recherche de signes d'encéphalopathie.

— L'interrogatoire permet de préciser l'état général des malades, leur insertion dans la vie familiale et professionnelle, et l'existence de manifestations neurologiques ou psychiatriques évoquant une encéphalopathie.

— Un électro-encéphalogramme a été réalisé dans 13 cas.

— Enfin, nous avons demandé à tous les malades de remplir un « test de liaison numérique » (MERREL-NATIONAL LABORATORIES, CINCINNATI, USA). Ce test (fig. 3) consiste à relier par un trait des nombres (de 1 à 25) disséminés sur une page. Après un test d'entraînement, 4 exemples sont proposés à chaque sujet, et le temps est chronométré. La moyenne des temps obtenus est retenue comme résultat. Il existe une bonne corrélation entre le temps mis pour remplir le test et le degré d'encéphalopathie clinique et biologique [CONN (32)]. Ce test est couramment utilisé pour apprécier l'état cérébral des malades [STEINGMANN (162)].

2. - Biologie :

Une prise de sang a été réalisée pour doser plusieurs paramètres :

a) un **bilan hépatique**, prélevé sur tube sec, pour le dosage des transaminases, de l'albumine, de la bilirubine et des phosphatases alcalines ;

NUMBER CONNECTION TEST I	PATIENT'S NAME _____	DATE _____	TIME TO COMPLETE _____	SECONDS _____
	TESTER'S INITIALS _____		PT. CHART NO. _____	
	PATIENT'S SIGNATURE _____			
	4 6 10 25 END 7 9 BEGIN 1 11 5 14 8 24 3 2 12 13 17 15 16 22 19 18 20 21			

FIG. 3. — Exemple de « Test de Liaison Numérique ».

b) une **ammoniémie veineuse**, sur tube hépariné, le prélèvement étant immédiatement placé dans la glace et transporté au laboratoire pour un dosage sur analyseur clinique automatique ;

c) un **amminogramme**, les conditions de prélèvement et de préparation de l'échantillon étant standardisées [PERRY (133)] ; le sang est prélevé sur un tube contenant de l'anticoagulant, et immédiatement centrifugé ; le plasma est alors déprotéinisé par l'acide trichloracétique à 10 % ; le défécant est conservé à -80° jusqu'à l'analyse ; les acides aminés libres des surnageants trichloracétiques sont fractionnés par chromatographie liquide échangeuse d'ions selon la technique de MOORE et STEIN (124), en utilisant un autoanalyseur automatique JEOL, type 5 AH. Les concentrations sont mesurées spectro-photométriquement en comparant avec des solutions standard ;

d) un dosage de l'**octopamine** plasmatique, après prélèvement de 10 cc de sang sur un tube contenant de l'anticoagulant ; le

transport est effectué dans la glace et le dosage plasmatique est réalisé en utilisant la technique de **SAVEDRE** ;

e) enfin, des **dosages hormonaux** :

— le glucagon plasmatique, selon la technique radio-immunologique de l'antisérum de **HUNGER**, après prélèvement sur un tube contenant 2.000 unités de zymofren et 5 mg d'EDTA ;

— l'insuline plasmatique, après prélèvement de 5 cc de sang, le dosage radio-immunologique étant effectué selon la technique du double anticorps de **HALES** et **RANDLE** ;

— le dosage de l'insuline est couplé avec un dosage du C-peptide selon la technique radio-immunologique au double anticorps de **YANAIHARA**.

3. - **Histologie hépatique** :

Nous avons repris les résultats des biopsies réalisées chez 9 de nos malades au cours des interventions chirurgicales. Les fragments de foie avaient été placés dans du liquide de Bouin, puis enrobés de paraffine et coupés, avant d'être colorés pour l'observation en microscopie optique.

Dans 5 cas, des prélèvements avaient été effectués pour la microscopie électronique. Les fragments de foie ont été préparés par une double fixation (glutaraldéhyde et acide osmique), tampon phosphate, déshydratation à l'alcool et finalement enrobage dans l'EPON.

Deux types de coupes ont été réalisés :

— des coupes semi-fines, colorées à la paraphénylène diamine ;

— des coupes ultra-fines, subissant une double coloration à l'acétate uranyl-plomb.

Les observations ont été réalisés avec un microscope électronique EM 9 S ZEISS.

II. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Notre travail porte sur 40 dérivations porto-caves termino-latérales réalisées chez le rat.

Nous avons utilisé des animaux de race SPRAGUE-DOWLEY, provenant tous du même élevage (IFFA CREDO), d'un poids moyen de 250 à 300 grammes au moment de l'intervention.

A. — PROTOCOLE OPÉRATOIRE

Les opérations ont toutes été réalisées entre 15 heures et 18 heures ; les animaux ont été hébergés par groupes de 2 à 3 par cage, et la nourriture, fournie « à volonté », était à base d'eau et d'aliments normalisés (UAR 004).

Les interventions chirurgicales sont conduites sous anesthésie générale à l'éther, et les instruments utilisés sont propres mais non stériles. La résistance naturelle de ces animaux aux infections et au traumatisme opératoire permet d'avoir des suites opératoires simples.

Il est indispensable d'utiliser des instruments et des fils de microchirurgie ainsi qu'un moyen de grossissement optique (lunettes ou microscope opératoire).

1. - Rappel anatomique (fig. 4) :

Le foie, lobulé (a), reçoit une double vascularisation : artérielle par l'artère hépatique, branche du tronc cœliaque, et portale par un tronc veineux (b), formé par la confluence d'une veine gastro-duodénale (c), d'une veine spléno-pancréatique (d) et d'un tronc commun mésentérique (e), qui draine les veines mésentériques supérieure et inférieure.

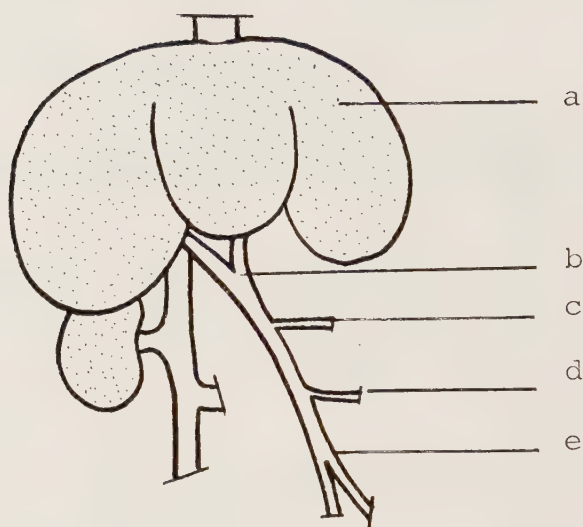


FIG. 4. — Schéma du système porte chez le rat.

2. - Technique opératoire :

Les anastomoses porto-caves termino-latérales ont été réalisées, selon la technique décrite par LEE (94), en 1961.

Après anesthésie générale, le rat est installé sur une planchette de liège et une laparotomie médiane est réalisée.

La veine cave inférieure et la veine porte sont exposées en réclinant latéralement la masse intestinale.

Le tronc porte, d'un diamètre de 1,5 à 2 mm, est disséqué du pédicule hépatique, en respectant les veines gastro-duodénale et spléno-pancréatique.

Puis la veine cave inférieure, d'un diamètre de 3 à 4 mm, est disséquée au niveau de l'abouchement de la veine rénale droite.

La veine porte est liée dans le hile hépatique, puis sectionnée après clampage d'amont.

La veine cave inférieure est alors clampée latéralement et une ouverture longitudinale de 2 mm de long est faite sur sa face gauche.

L'anastomose termino-latérale, entre la veine porte et la veine cave inférieure, est réalisée par 2 hémi-surjets de nylon 8/0 ou 9/0, le plan postérieur étant suturé le premier, par l'intérieur. La durée du clampage est d'environ 15 minutes.



FIG. 5. — Anastomose porto-cave termino-latérale chez le rat : aspect en fin d'intervention.

Après déclampage des vaisseaux (fig. 5), la perméabilité de l'anastomose est vérifiée sur la recoloration normale et immédiate des intestins.

La fermeture pariétale est faite par un surjet total.

La durée de l'intervention ne dépasse pas 30 minutes et le réveil de l'animal est rapide après réchauffement.

B. — EXAMENS RÉALISÉS

1. - **Etat général :**

Il ne nous a pas été possible de réaliser une étude du comportement. Pour 6 animaux, nous avons surveillé de façon hebdomadaire, pendant 10 semaines, l'évolution pondérale. Pour 7 autres animaux, nous avons mesuré le poids avant l'intervention, puis après un intervalle de 6, 7, 8 ou 9 semaines.

2. - **Biologie :**

Le faible volume sanguin du rat ne permet pas d'obtenir plus de 8 à 10 ml de sang en sacrifiant l'animal. Ceci nous a donc pratiquement obligé à faire un montage expérimental par dosage.

Dans 8 cas, nous avons réalisé un aminogramme, et dans 9 autres cas, un dosage de l'insuline et du C-peptide plasmatiques.

Les techniques de prélèvement et de dosage ont été les mêmes que chez les malades.

3. **Histologie hépatique :**

Un examen en microscopie optique a pu être fait dans 19 cas, le délai après l'intervention variant de une semaine à 5 mois.

5 examens en microscopie électronique ont été réalisés 4 à 10 semaines après la dérivation. Les techniques de fixation et de coloration ont été les mêmes que pour les prélèvements effectués chez les malades.

Enfin, pour tenter d'objectiver les modifications de la vascularisation artérielle du foie, nous avons réalisé 5 moulages plastiques du réseau artériel hépatique : injection intra-aortique d'une solution à base d'acétone (88 %) et de vinyl chloride acétate (UNION CARBIDE PLASTICS Co - VYHH) ; 24 heures après l'injection, le foie est prélevé et les tissus sont détruits par un bain dans une solution concentrée d'acide chlorhydrique [JOKY (88)].

CHAPITRE III

RÉSULTATS

I. — EXAMEN CLINIQUE

A. — CAVERNOMES PORTAUX

— L'état général de tous les malades est bon. Seuls, ceux qui ont subi une œsogastrectomie polaire supérieure signalent quelques troubles digestifs les obligeant à fractionner les repas.

— Aucun de nos malades n'a présenté d'épisode d'encéphalopathie hépatique aiguë, même en phase hémorragique. Aucun ne présente de syndrome psychiatrique grave à la différence des observations de VOORHEES (171).

— L'insertion familiale et sociale des malades est bonne, sauf pour l'un d'entre eux (observation 9) qui présente un syndrome dépressif et ne travaille pas. En ce qui concerne les enfants, la scolarité peut être considérée comme normale, compte-tenu des perturbations qui ont pu être provoquées par les séjours en milieu hospitalier.

— 11 des 13 électro-encéphalogrammes réalisés sont normaux. Dans un cas (observation 4), il existe un ralentissement de l'activité cérébrale à 6 hertz sans manifestations cliniques associées ; dans un autre cas (observation 9), l'électro-encéphalogramme montre une composante rapide diffuse probablement due au traitement pris par ce malade (BENZODIAZEPINES).

— Le temps de réponse moyen au « test de liaison numérique » est de 39 secondes, avec des extrêmes de 27 à 54 secondes (Tableau I). Ces résultats peuvent être considérés comme normaux, un temps inférieur à 50 secondes n'étant pas en faveur d'une encéphalopathie. Un seul malade a mis plus de 50 secondes (observation 11) mais il s'agit d'un enfant de 13 ans, pour lequel la valeur du test est discutable.

TABLEAU I

TEMPS DE RÉPONSE MOYEN AU « TEST DE LIAISON NUMÉRIQUE »

OBSERVATION	TEMPS DE RÉPONSE MOYEN (secondes)
1	44
2	37
3	42
4	39
5	39
6	31
7	46
8	27
9	30
10	36
11	54
12	28
13	45
14	48
MOYENNE	39

B. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Bien que n'ayant pas fait d'étude suivie du comportement des animaux, nous n'avons jamais observé la survenue d'épisodes aigus pouvant évoquer une encéphalopathie hépatique. DEGOS (36) signale des troubles de la marche qu'il rattache à l'encéphalopathie. Nous ne les avons pas retrouvés.

Comme tous les auteurs, nous avons noté un amaigrissement important chez les rats opérés [BISMUTH (13), LEE (94)]. Comparativement à des témoins, les animaux perdent en moyenne 20 grammes la première semaine et ne retrouvent leur poids initial que vers la cinquième semaine. Cet amaigrissement n'est pas en relation avec un trouble métabolique mais avec un trouble du comportement d'origine centrale, les animaux diminuant leur prise alimentaire [SERVANT (145)].

II. — BIOLOGIE

A. — CAVERNOMES PORTAUX

1. - Bilans hépatiques :

Réalisés chez 13 sujets (Tableau II), ils ne montrent pas d'anomalies importantes, ce qui confirme les notions classiques [ALAGILLE (1), LEGER (95), THOMPSON (168)]. Dans un seul cas, la bilirubinémie est augmentée au-dessus des valeurs normales (observation 2).

2. - Ammoniémies :

Ce dosage a été réalisé dans 13 cas (Tableau III). En moyenne, l'ammoniémie est supérieure à la normale mais il existe d'importantes variations selon les sujets.

3. - Acides aminés (Tableau IV) :

— Le taux plasmatique des acides aminés ramifiés (valine, leucine, isoleucine) est peu modifié.

— Celui des acides aminés aromatiques (phényl-alanine et tyrosine) est en moyenne augmenté.

— Le rapport des acides aminés ramifiés aux acides aminés aromatiques (AAR/AAA) est ainsi diminué (2,72 en moyenne).

TABLEAU II

RÉSULTATS DES BILANS HÉPATIQUES
CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE CAVERNOME

Observations	Transaminases SGPT (UI/l)	Phosphatases Alcalines (UI/l)	Bilirubine totale (μ mol/l)	Albumine (g/l)
2	13	136	46	39
3	5	130	4	42
4	6	137	11	39
5	7	96	9	43
6	4	/	8	34
7	6	/	17	43
8	11	115	16	45
9	5	103	12	43
10	11	95	20	38
11	4	191	20	44
12	10	257	20	41
13	/	263	20	38
14	18	/	9	35
MOYENNE	8	152	16	40
VALEURS NORMALES	< 12	140	< 20	36

TABLEAU III

RÉSULTATS DES DOSAGES DE L'AMMONIÉMIE
CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE CAVERNOME

OBSERVATION	AMMONIÉMIE VEINEUSE (μ mol/l)
2	62
3	74
4	56
5	36
6	34
7	26
8	22
9	34
10	48
11	50
12	64
13	64
14	54
MOYENNE	48
Valeurs normales	Inférieur à 35

— Le taux plasmatique de la méthionine est en moyenne élevé.

4. - Octopamines :

Nous n'avons pas retrouvé d'octopamine dans le plasma de 6 sujets. Des traces sont présentes chez les 8 autres (Tableau IV).

TABLEAU IV

RÉSULTATS DES DOSAGES PLASMATIQUES DES ACIDES AMINES (μ mol/l)
ET DE L'OCTOPAMINE (ng/ml) CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE CAVERNOME

Obs.	Valine	Leu- cine	Isoleu- cine	Phényl- alanine	Tyro- sine	Méthio- nine	AAR AAA	Octo- pamine
1	175	90	50	50	55	30	3,00	3,5
2	230	25	45	60	95	25	1,93	3,0
3	56	90	78	69	29	65	2,28	0
4	190	80	40	55	60	80	2,86	3,1
5	155	70	40	55	60	70	2,30	0
6	30	34	22	8	14	54	3,90	0
7	69	39	142	16	44	153	4,10	0,3
8	225	80	85	105	70	45	2,22	1,5
9	170	85	40	45	125	20	1,73	0
10	130	40	25	25	50	70	2,93	0,7
11	370	135	65	80	85	80	3,45	0
12	205	80	45	70	90	135	2,06	0
13	185	75	35	25	85	80	2,68	1,1
14	/	/	/	/	/	/	/	0,25
Moyen.	168	71	54	51	66	69	2,72	0,9
Tém.	139	82	52	39	25	28	4,78	0,8

5. - Hormones (Tableau V) :

— Les taux plasmatiques du glucagon sont en moyenne élevés chez nos sujets.

— Par contre, l'insuline et le C-peptide ne sont pas modifiés, et le rapport C-peptide/insuline reste normal.

TABLEAU V

RÉSULTATS DES DOSAGES PLASMATIQUES DU GLUCAGON, DE L'INSULINE ET DU C-PEPTIDE CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE CAVERNOME

Observation	Glucagon (pg/ml)	Insuline (n mol/l)	C-Peptide (n mol/l)	C-Peptide
				Insuline
1	210	0,09	0,41	4,5
2	530	0,09	0,38	4,2
3	125	0,08	0,36	4,5
4	/	0,15	0,69	4,6
5	180	0,11	0,69	6,2
6	130	0,08	0,50	6,2
7	135	0,08	0,41	5,1
8	210	0,10	0,50	5,0
9	230	0,11	0,55	5,0
10	230	0,09	0,44	4,8
11	910	0,23	0,86	3,7
12	420	0,13	0,44	3,3
13	490	0,17	0,50	2,9
14	940	0,04	0,25	6,2
Moyenne	364	0,11	0,49	4,7
VALEURS NORMALES	150	0,12	0,47	3,9

B. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

I. - Acides aminés (Tableau VI) :

— Le taux plasmatique des acides aminés ramifiés (valine, leucine et isoleucine) est abaissé.

— Celui des acides aminés aromatiques (phényl-alanine et tyrosine) est modérément augmenté.

— Le rapport des acides aminés ramifiés aux acides aminés aromatiques est fortement diminué (1,37 en moyenne).

TABLEAU VI

RÉSULTATS DES DOSAGES PLASMATIQUES DES ACIDES AMINÉS (μ mol/l)
CHEZ LES ANIMAUX APRÈS DÉRIVATION PORTO-CAVE

Animaux	Valine	Leucine	Isoleu- cine	Phényl- alanine	Tyro- sine	Méthio- nine	$\frac{\text{AAR}}{\text{AAA}}$
1	91	57	33	89	82	30	1,06
2	85	55	32	70	63	36	1,29
3	87	71	41	63	70	38	1,50
4	67	47	28	61	67	22	1,11
5	142	108	60	105	91	46	1,58
6	108	80	44	95	86	37	1,28
7	87	66	38	74	47	37	1,58
8	112	94	56	87	76	45	1,61
Moyen.	97	72	41	80	73	36	1,37
Témoins	159	132	77	59	55	47	3,37

— Le taux plasmatique de la méthionine est peu modifié.

2. - Hormones (Tableau VII) :

Les taux plasmatiques d'insuline et de C-peptide sont normaux et le rapport C-peptide/insuline n'est pas modifié.

TABLEAU VII

RÉSULTATS DES DOSAGES PLASMATIQUES DE L'INSULINE ET DU C-PEPTIDE, CHEZ LES ANIMAUX APRÈS DÉRIVATION PORTO-CAVE

Animaux	Insuline (n mol/l)	C-Peptide (n mol/l)	<u>C-Peptide</u> Insuline
1	0,20	0,09	0,45
2	0,15	/	/
3	0,20	0,11	0,55
4	0,15	0,13	0,86
5	0,21	0,13	0,61
6	0,12	0,41	3,41
7	0,11	0,19	1,72
8	0,04	0,10	2,50
9	0,21	0,15	0,71
Moyenne	0,15	0,16	1,1
Témoins	0,11	0,10	0,9

III. — HISTOLOGIE HÉPATIQUE

A. — MICROSCOPIE OPTIQUE

I. - Cavernomes portaux :

L'étude de nos 9 cas avec contrôle histologique (observations 2, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 14) ne permet de retrouver que des lésions discrètes sur lesquelles LEGER (95) a insisté dès 1962.

Dans deux de nos observations, le parenchyme hépatique apparaît comme normal, ainsi que le signalent certains auteurs [GOUX (65), MIKKELSEN (123), SHALDON (146)].

L'aspect le plus souvent rencontré est celui d'une sclérose portale peu intense, surtout visible dans la région péri-centrolobulaire (5 cas). Pour LEMAIGRE (98) et GIBSON (59) cette sclérose est souvent associée à des infiltrats inflammatoires que nous avons retrouvés dans 3 cas.

Les vaisseaux peuvent être modifiés avec un aspect évoquant une prolifération artérielle (augmentation du nombre des artères dans les espaces portes) qui est particulièrement nette dans un de nos cas (fig. 6). Cette modification a déjà été signalée par GIBSON (59) et LEGER (95).

Par ailleurs, il existe une congestion péri-portale dans deux cas, et un épaississement de la paroi des veines centro-lobulaires dans un cas. LEMAIGRE (98) insiste sur cet épaississement de la paroi des veines qu'il retrouve dans 70 % des cas.

Nous n'avons pas noté de stéatose importante visible en microscopie optique. Les hépatocytes sont normaux, à part deux cas où leur cytoplasme est apparu clarifié.

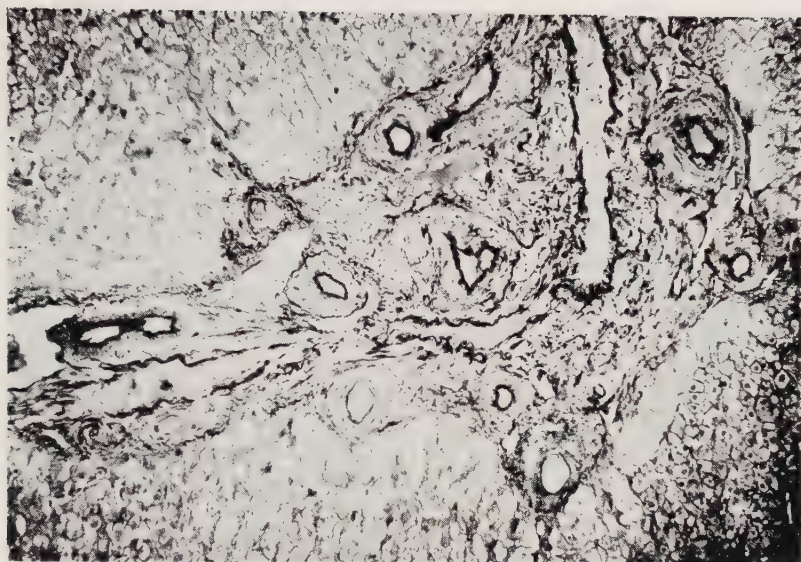


FIG. 6. — Foie de cavernome portal (Observation 3, biopsie effectuée à l'âge de 31 ans) : aspect en microscopie optique d'une coupe transversale d'un espace porte : importante prolifération des artères.

Pour deux de nos malades, nous disposons de deux examens histologiques, respectivement à 4 ans (observation 5) et 19 ans (observation 6) d'intervalle. Il semble que les lésions observées soient stables et n'aient aucune tendance à l'aggravation.

2. - Etude expérimentale :

Notre travail réalisé chez le rat confirme les modifications classiques déjà décrites par de nombreux auteurs.

Il existe deux types de lésions essentielles : une atteinte du pôle vasculaire et une stéatose.

— La congestion vasculaire

est retrouvée au niveau des régions portale, centro-lobulaire et sinusoïdale. L'apparition de ces lésions semble très rapide,

puisque une semaine seulement après l'anastomose, on peut déjà les observer. Elles sont retrouvées chez le chien [FIGARELLA (49)]. Leur répartition et leur importance sont variables et HEZEZ (76) note la plus grande fréquence de l'atteinte des veines centro-lobulaires et des sinusoides, tandis que la congestion portale semble plus rare. HENZEL (74) met les lésions de ce type sur le compte d'un état agonique.

Enfin, dans 47 % des cas, nous avons noté un épaississement de la paroi des artères déjà signalé par HESS (75).

Ce développement des artères est particulièrement visible sur les moulages que nous avons réalisés. La dérivation portocave est responsable (fig. 7) d'une hypertrophie du réseau artériel dont les bronches sont plus nombreuses et plus tortueuses que chez les témoins (fig. 8).

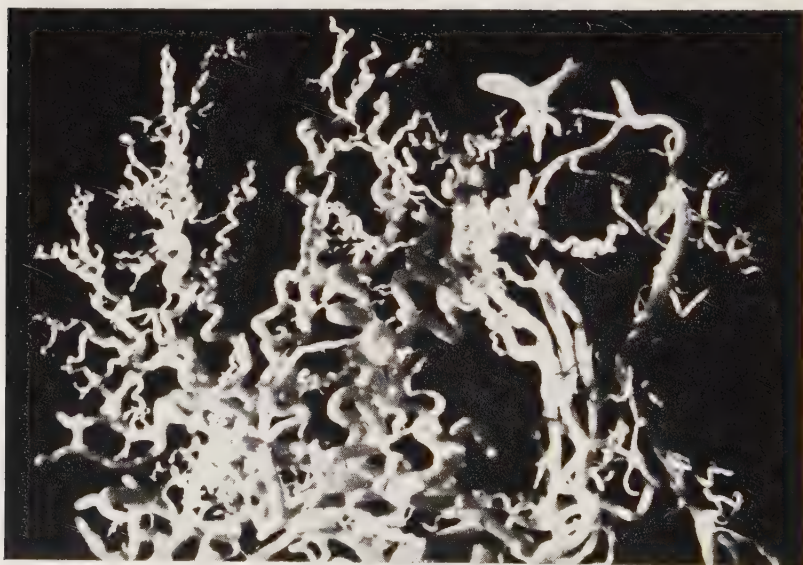


FIG. 7. — Moulage du système artériel hépatique chez le rat, 8 semaines après la réalisation d'une anastomose portocave termino-latérale.

— La stéatose

est retrouvée dans plus de 40 % des cas, d'autant plus fréquemment que le délai d'observation est long. Elle se traduit

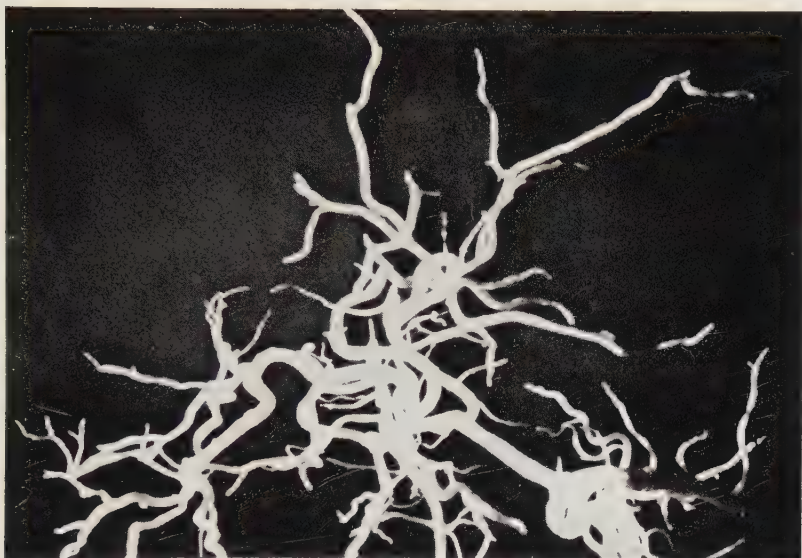


FIG. 8. — Moulage du système artériel hépatique chez un rat témoin. (même grossissement que pour la figure 7).

par une apparence inhomogène du cytoplasme, qui est parsemé de zones claires donnant à la coupe un aspect « mité ». Cette stéatose est notée par tous les auteurs, que ce soit chez le rat [HENZEL (74), LEE (94)], chez le chien [FIGARELLA (49), HEZEZ (76), STARZL (159)] ou enfin chez le babouin [PUTNAM (137)].

Seul OUDEA (130), chez le rat signale la présence de vacuoles cytoplasmiques qu'il ne considère pas comme des lésions spécifiques.

— Autres lésions :

- Plusieurs auteurs [OUDEA (130) chez le rat, FIGARELLA (49) et STARZL (159) chez le chien, PUTNAM (137) chez le babouin] signalent une diminution de la taille des hépatocytes.
- Certains auteurs [WEINBREN (179), GRUN (68)] notent l'apparition de nodules d'hyper-régénération lorsque les délais

d'observation sont suffisamment longs (5 mois). Nous n'avons pas rencontré ce type de lésions dans notre étude, malgré un délai d'observation identique pour certains de nos cas.

B. — MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

I. - Cavernomes portaux :

Il n'existe dans la littérature que peu d'études en microscopie électronique. MALLET-GUY (110) rapporte deux cas dont l'un présente des lésions comparables à celles que nous avons observées.

L'étude de notre série permet de rapporter 5 observations nouvelles (observations 2, 3, 5, 6, 8) et de retrouver l'association de lésions vasculaires et cytoplasmiques.

Dans 4 cas, la lumière sinusoïdale est congestive, encombrée d'éléments inflammatoires et de sequestres cellulaires. La paroi des sinusoïdes conserve son architecture, mais il existe de nombreuses altérations (fig. 9).

Parfois la lumière est difficilement repérable, encombrée par des débris cellulaires :

- le plus souvent elle est œdématiée, et l'espace de Disse est distendu par des trousseaux de fibres de collagène en regard desquels la membrane plasmique des hépatocytes perd ses microvillosités ;

- les cellules de Küpffer sont hypertrophiées dans 3 cas avec une prolifération des cellules sous-endothéliales de stockage de graisse.

Les lésions des organites intra-cellulaires sont constantes et particulièrement nettes au niveau des mitochondries et de l'ergastoplasme :

- le plus souvent les mitochondries sont raréfiées et dégénératives ; elles apparaissent soit clarifiées, gonflées et dystro-

phiques avec un effacement ou une disposition anarchique des crêtes, soit rétractées, avec une matrice très sombre sur laquelle les crêtes œdématisées se détachent ; ces deux aspects peuvent coexister sur la même coupe ;

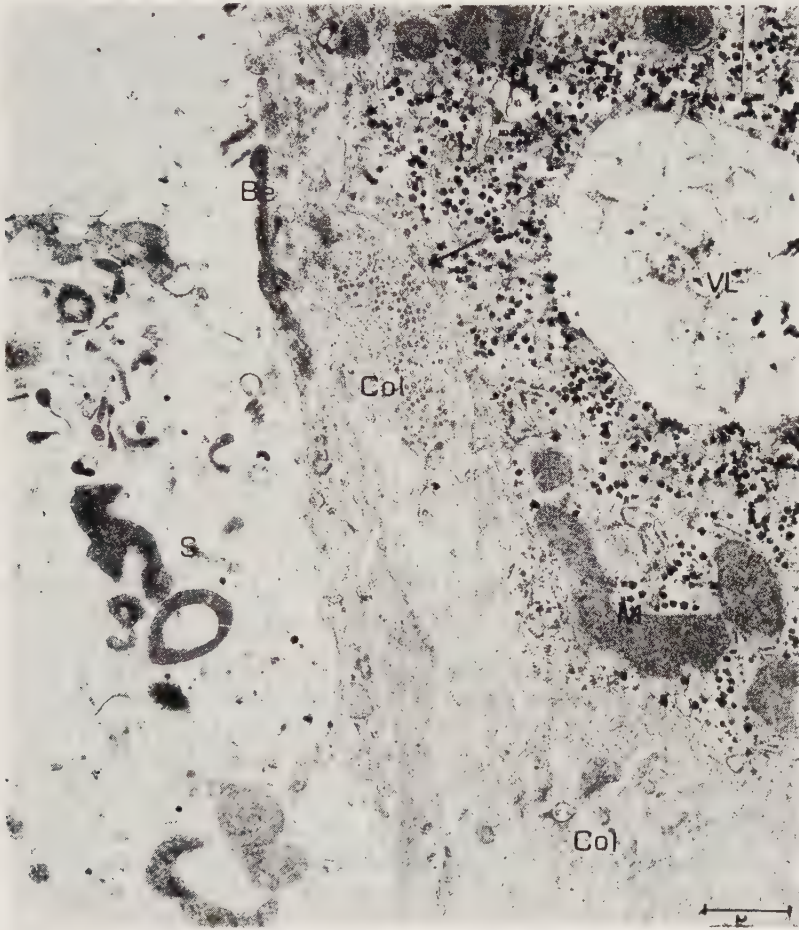


FIG. 9. — Foie de cavernome portal (Observation 5, biopsie effectuée à l'âge de 30 ans) : aspect en microscopie électronique d'une coupe transversale du pôle vasculaire (x 24 500) : l'espace de Disse est distendu et envahi par des fibres de collagène (Col), en regard desquelles la membrane hépatocytaire est lisse, dépourvue de microvillosités (Flèche). La bordure endothéliale est conservée (Be). La lumière sinusoidale est perméable (S). Dans les hépatocytes, raréfaction de l'ergastoplasme et des mitochondries qui sont dystrophiques (M) avec présence d'une stéatose (VL).

— l'ergastoplasme est atteint dans tous les cas ; il est raréfié, fragmenté en microvésicules dont la membrane apparaît en voie de dégranulation ; dans certains cas, ces vésicules sont oedématisées, réalisant alors un aspect lacunaire ;

— le réticulum lisse semble proliférer légèrement ;

— parmi les lésions cytoplasmiques moins constantes, nous avons noté dans 2 cas des nécroses parcellaires, dans 4 cas des dépôts de lipofuschine et dans 2 cas un oedème des canalicules biliaires.

Enfin nous avons retrouvé :

— une stéatose constante, le plus souvent à petites vacuoles déformant les organites de voisinage ;

— une sclérose, variable dans son intensité, de siège parasinusoïdale, infiltrant parfois l'espace de Disse et envahissant le réseau inter-cellulaire dans 4 cas.

2. - Etude expérimentale :

— L'étude des coupes semi-fines, permet de préciser l'architecture hépatique.

- Jusqu'à la quatrième semaine, le parenchyme présente un aspect caractéristique en mosaïque. Ceci correspond à la juxtaposition d'hépatocytes clairs, arrondis et d'hépatocytes plus petits, sombres, rétractés [OUDEA (130)]. Un aspect comparable peut être retrouvé chez le babouin [PUTNAM (137)]. Il existe aussi des cellules binucléées [STARZL (159)] et les sinusoides apparaissent très congestifs ce qui confirme la microscopie optique. La charge en glycogène semble normale.

- Au-delà de la quatrième semaine, on voit apparaître une microstéatose, parfois une nécrose parcellaire et une lipofuscinose. Les cellules claires semblent devenir plus nombreuses et le glycogène est moins abondant.

Cette évolution des lésions dans le temps a déjà été signalée par OUDEA (130) chez le rat.

— L'étude ultrastructurale apporte plus de précisions et montre que certaines lésions sont d'apparition précoce et peuvent être retrouvées au niveau de zones optiquement saines.

- L'atteinte du pôle vasculaire est précoce (fig. 10). Les sinusoides ont une lumière congestive, souvent encombrée par des débris cytoplasmiques résultant de la rupture de la membrane plasmique des hépatocytes. Un aspect comparable est retrouvé chez le chien [MALLET-GUY (109), FIGARELLA (49)], l'atteinte des hépatocytes étant confirmée par une disparition des microvillosités. Par ailleurs, les cellules de KUPFFER sont hypertrophiées, ce qui a déjà été remarqué par PUTNAM (137) chez le babouin. Il existe aussi, durant les premières semaines, une augmentation du nombre des cellules de stockage de graisse.

- Les lésions cytoplasmiques sont elles aussi d'apparition très précoce et tous les organites cellulaires sont progressivement atteints mais il est rare d'observer des nécroses parcellaires.

Les mitochondries sont les premières atteintes. Elles apparaissent tout d'abord clarifiées, œdématisées ou dystrophiques avec des crêtes effacées. Un aspect identique a été retrouvé par PUTNAM (137) et STARZL (159). Plus tard elles se rétractent, la matrice devient très sombre et les crêtes sont œdématisées. HEZEZ (76) insiste sur cet aspect, retrouvé chez le chien, mais qui n'est pas constant (50 % des mitochondries sont atteintes à partir du dixième jour).

L'ergastoplasme subit, lui aussi, des modifications : il se raréfie progressivement et les fragments restants deviennent vésiculeux et œdématisés. Ces lésions, responsables d'un aspect vacuolisé du cytoplasme, sont retrouvées chez plusieurs espèces animales [RUBIN (143) et OUDEA (130) chez le rat, HEZEZ (76), MALLET-GUY (109) et STARZL (159) chez le chien, PUTNAM (137) chez le babouin]. Les vacuoles sont d'apparition précoce, diffuses dans tout le cytoplasme, limitées par une seule membrane et leur contenu est soit optiquement vide, soit constitué d'une substance semi-opaque granulaire, avec quelques particules osmiphiles. Avec le temps, le nombre et la taille de ces vacuoles augmentent.

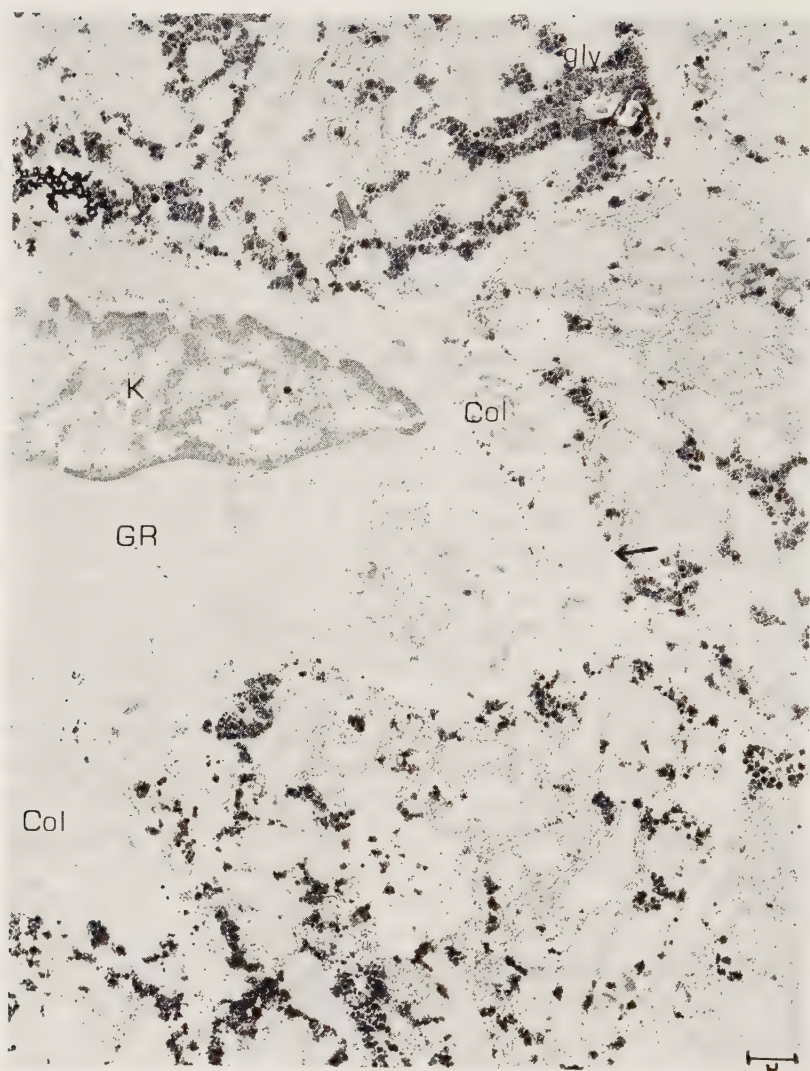


FIG. 10. — Foie de rat, 6 semaines après la réalisation d'une anastomose porto-cave termino-latérale : aspect en microscopie électronique d'une coupe transversale d'un sinusoïde (x 9 800) : l'espace de Disse est œdématié et infiltré par des trousseaux de fibres de collagène (Col) ; les microvillosités de la membrane hépatocyttaire ont disparu (Flèche) ; dans les hépatocytes, modification des mitochondries, prolifération du réticulum lisse et fragmentation de l'ergastoplasme ; le glycogène est raréfié, disposé en amas (Gly) ; par ailleurs on peut voir une cellule de Küpferr (K) et un globule rouge (GR).

Le réticulum lisse est le siège d'une prolifération. Cet aspect a été retrouvé par OUDEA (130) chez le rat. Il existe aussi une augmentation du nombre des ribosomes libres.

Les complexes de GOLGI ne subissent pas de modifications notables. STARZL (159) signale qu'ils sont peu développés mais sans parler d'atrophie, tandis que OUDEA (130) signale qu'ils sont parfois gonflés.

En dehors d'un cas de noyau vacuolaire, nous n'avons pas retrouvé d'altérations nucléaires notables. OUDEA (130) signale leur apparition tardive.

Comme STARZL (159), nous n'avons pas noté d'altérations des canalicules biliaires. Seul OUDEA (130) signale quelquefois un gonflement des microvillosités.

- Enfin deux modifications méritent d'être individualisées :

— Précocement se constitue une microstéatose qui progresse avec le temps et s'accompagne d'une chute de la teneur en glycogène. Tous les auteurs ne sont pas d'accord sur cette variation du glycogène, qui est signalée par OUDEA (130) mais que FIGARELLA (49) ne retrouve pas. La stéatose est par contre constante dans toutes les espèces après dérivation porto-cave [HEZEZ (76)] mais semble plus nette chez le chien que chez le rat.

— A partir de la troisième semaine, les espaces de Disse sont infiltrés, de façon constante, par des trousseaux de collagène. Les fibres peuvent, parfois, s'insinuer dans le réseau intercellulaire.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

I. — LE CAVERNOME PORTAL : UN MODÈLE DE DÉRIVATION PORTO-CAVE SUR FOIE SAIN CHEZ L'HOMME

La dérivation porto-cave peut être définie comme le développement spontané ou chirurgical d'anastomoses vasculaires entre les systèmes porte et cave. La conséquence est une diminution ou une annulation du flux portal hépatique.

Le cavernome, qui correspond à une anomalie pré-hépatique de la veine porte ou de ses branches, peut en constituer un exemple [KLEMPERER (91)]. Cette malformation vasculaire est responsable d'une hypertension portale aboutissant au développement spontané d'anastomoses porto-caves, ainsi qu'en témoigne, chez les malades, la présence de varices œsophagiennes pouvant se rompre. Ces anastomoses spontanées peuvent être complétées par des anastomoses chirurgicales dans le but de décompresser le système porte.

Le cavernome étant une lésion pré-hépatique, on peut supposer que le parenchyme hépatique est primitivement sain et que les lésions histologiques que nous constatons sont sous la dépendance de la diminution de l'apport sanguin.

La confirmation de ces hypothèses nous semble pouvoir être obtenue en confrontant les modifications biologiques et histologiques observées chez ces sujets à celles que l'on retrouve expérimentalement après dérivation porto-cave termino-latérale chez le rat.

A côté du problème d'espèce, qui oppose fondamentalement les deux modèles, il existe deux différences :

— d'une part, en cas de cavernome, il persiste un certain flux portal hépatopète, ainsi qu'en témoignent les angiographies,

alors que celui-ci est totalement supprimé en cas de dérivation porto-cave termino-latérale chez le rat. Ce facteur intervient certainement pour minimiser les conséquences de la dérivation en cas de cavernome ;

— d'autre part, l'existence d'une hypertension portale est une caractéristique du cavernome, qui est absente en cas de dérivation porto-cave expérimentale. Cet argument ne nous semble pas devoir être retenu car, chez le rat, la ligature progressive de la veine porte permet d'aboutir à une situation comparable d'hypertension portale, responsable du développement de voies de dérivations spontanées. Dans ce modèle, les conséquences biologiques et histologiques sont proches de celles provoquées par la dérivation chirurgicale [GAFA (57), IMLER (79)].

A. — ASPECT BIOLOGIQUE

1. - Chez nos malades, les tests hépatiques ne sont pas modifiés de façon importante, et les principales fonctions physiologiques du foie sont conservées, ainsi que cela est classique en cas de cavernome [ALAGILLE (1), LEGER (95), THOMPSON (168)].

Chez l'animal, nous n'avons pas réalisé de bilans hépatiques, mais BISMUTH (14) a montré que, si certains tests sont précocement modifiés par la dérivation (augmentation des transaminases et diminution de l'albumine), ils se normalisent vers le quarantième jour post-opératoire, traduisant ainsi une stabilisation biologique.

2. - Chez nos malades, l'ammoniémie est en moyenne supérieure aux taux normaux, comme l'ont constaté d'autres auteurs en cas de dérivation porto-cave sur foie sain [MAC DERMOTT (102), HUBBARD (78)].

Chez l'animal, BISMUTH (14) et LEE (94) ont montré que l'ammoniémie s'élevait progressivement après la réalisation d'une dérivation, pour se stabiliser au-dessus des valeurs normales. Mais ce phénomène reste inconstant et modéré.

3. - Le rapport des acides aminés ramifiés aux acides aminés aromatiques est diminué dans nos deux modèles, mais moins chez l'homme en cas de cavernome que chez le rat après dérivation.

Le mécanisme ne semble pas être le même dans les deux cas, puisque chez l'homme, il se produit une augmentation des acides aminés aromatiques, tandis que les acides aminés ramifiés restent stables, alors que chez l'animal, il s'agit surtout d'une baisse du taux des acides aminés ramifiés, les acides aminés aromatiques n'étant que peu augmentés.

4. - En ce qui concerne les hormones, les variations de l'insulinémie ne nous paraissent pas être importantes, aussi bien en cas de cavernome, comme l'a déjà montré SMITH-LAING (152), qu'en cas de dérivation porto-cave chez le rat, à la différence de ce que signale SOETERS (154).

Par contre, le glucagon est souvent augmenté dans les cas de cavernome. Nous n'avons pas pu réaliser ce dosage chez le rat, mais chez le chien, l'anastomose porto-cave est responsable, d'après SOETERS (154), d'une hyperglucagonémie.

Au total, bien qu'une comparaison quantitative ne puisse être faite entre les deux modèles, il apparaît que les modifications observées se font dans le même sens et qu'il existe donc une similitude biologique entre les cavernomes portaux observés chez l'homme et les dérivations porto-caves sur foie sain chez l'animal.

En ce qui concerne les cavernomes, il est intéressant de remarquer que la réalisation chirurgicale d'une anastomose ne majore pas les conséquences biologiques de la malformation vasculaire. Le risque d'une aggravation sur le plan biologique ne nous semble donc pas devoir être pris en compte lors de la discussion de l'indication opératoire.

B. — ASPECT HISTOLOGIQUE

Dans les deux modèles considérés, nous avons retrouvé l'association de modifications des vaisseaux, des hépatocytes, et des organites intra-cellulaires.

1. - Les anomalies vasculaires sont assez proches dans les deux cas, mais elles sont inconstantes et leur intensité est moindre dans les cavernomes.

Il s'agit d'une part, d'une sclérose, d'une congestion péri-portale et d'une hypertrophie des branches artérielles, et d'autre part, d'une congestion des sinusoides avec parfois un envahissement de l'espace de Disse par des fibres de collagène. Dans certains cas, il existe une hypertrophie des cellules de Küpffer et une prolifération des cellules de stockage de graisse.

2. - La structure globale des hépatocytes est conservée dans les deux cas, et il est rare d'observer des nécroses cellulaires.

Une stéatose est retrouvée de façon constante chez l'animal : elle est souvent importante, bien visible à l'examen en microscopie optique. En cas de cavernome, elle n'apparaît qu'à l'examen en microscopie électronique, sous la forme de petites vacuoles. Le maintien d'un certain flux portal en cas de cavernome peut expliquer cette différence, car MAC DERMOTT (102) et HUBBARD (78) signalent une stéatose majeure chez les malades ayant subi une dérivation porto-cave totale au cours de l'exérèse d'un cancer pancréatique.

3. - L'atteinte des organites intra-cellulaires est proche dans les deux modèles puisque l'on retrouve en particulier une raréfaction de l'orgastoplasme et une dégénérescence des mitochondries.

Il existe donc des lésions histologiques assez comparables en cas de cavernome portal chez l'homme et d'anastomose porto-cave termino-latérale chez l'animal.

Aucune altération n'est spécifique du cavernome, ce qui est en faveur de l'intégrité hépatique avant la diminution de l'apport sanguin portal.

Dans les deux modèles, l'architecture globale du foie et l'intégrité des lobules sont respectées. Les lésions des organites

intra-cellulaires ne sont pas spécifiques et peuvent être expliquées comme étant la conséquence directe d'une anoxie relative des hépatocytes privés de sang portal. De telles altérations sont en effet observées en cas de foie de choc [GRIMAUD (67), MALLET-GUY (109)]. L'anoxie chronique peut aussi expliquer la stéatose [HEZEZ (76)] par les troubles métaboliques qu'elle provoque.

Les lésions observées au niveau des sinusoides et de l'espace de Disse sont sous la dépendance des modifications hémodynamiques représentées par la chute du débit portal et l'augmentation compensatrice du débit artériel. Des lésions comparables peuvent en effet être observées en cas de bilharziose hépatique. Au cours de cette affection, les œufs des parasites s'embolisent dans les branches de la veine porte, réalisant un blocage pré-sinusoïdal [ANDRADE (2)]. Il se produit alors une hypertrophie compensatrice du réseau artériel et une capillarisation des sinusoides avec des altérations de l'espace de Disse très proches de celles que nous avons constatées [GRIMAUD (66)].

Ainsi, les modifications hémodynamiques créées par la dérivation du sang portal, apparaissent comme jouant un rôle fondamental dans la genèse des anomalies histologiques observées [LEGER (96)].

La stabilité des lésions, dans les deux cas de cavernome où nous disposons de contrôles histologiques itératifs, mérite d'être soulignée. Il semble se créer un équilibre au sein du parenchyme hépatique, les vaisseaux s'adaptant aux nouvelles conditions hémodynamiques et les cellules à l'anoxie chronique.

Il apparaît donc qu'il existe une similitude biologique et histologique entre le cavernome portal chez l'homme et la dérivation porto-cave expérimentale chez l'animal. Le cavernome semble ainsi bien constituer un exemple de dérivation porto-cave sur foie primitivement sain chez l'homme.

II. — LE RISQUE D'ENCÉPHALOPATHIE DANS LES CAVERNOMES PORTAUX

Si l'on s'en tient aux manifestations cliniques de l'encéphalopathie hépatique, un tel risque ne nous semble pas être important en cas de cavernome portal.

Aucun de nos malades n'a présenté d'épisode aigu d'encéphalopathie.

La notion d'encéphalopathie chronique nous paraît discutable. En se référant aux observations faites par VOORHEES (171), il apparaît que la constatation de troubles psychiatriques ou de modifications de l'électro-encéphalogramme permettrait de poser le diagnostic d'encéphalopathie hépatique. Dans ces conditions, deux de nos malades présentent de tels signes :

— l'une (observation 4) présente un électro-encéphalogramme ralenti, mais sans aucun signe clinique d'encéphalopathie ;

— l'autre (observation 9) présente un syndrome dépressif chronique mais l'électro-encéphalogramme est normal, compte tenu du traitement suivi par ce malade.

Nous avons donc recherché si certaines anomalies biologiques pouvaient permettre de faire la preuve de l'encéphalopathie, en particulier l'ammoniémie, le taux plasmatique des acides aminés et de l'octopamine. Plusieurs auteurs insistent en effet sur la corrélation entre les résultats de ces différents examens et l'existence d'une encéphalopathie [CAPOCACCIA (24), FISCHER (52), JAMES (85)].

Pour la malade de l'observation 4, l'ammoniémie est relativement élevée ($56 \mu \text{ mol/l}$), le rapport des acides aminés ramifiés aux acides aminés aromatiques n'est que peu abaissé (2,86), tandis que le taux d'octopamine est élevé à $3,1 \text{ ng/ml}$.

Pour le malade de l'observation 9, l'ammoniémie est normale ($34 \mu \text{ mol/l}$), le rapport des acides aminés est bas (1,73) alors qu'il n'y a pas d'octopamine dans le plasma.

Il ne nous semble donc pas exister de relation entre les différentes anomalies biologiques observées, ni entre celles-ci et la clinique.

A titre d'exemple, nous pouvons citer l'observation 2 où l'ammoniémie est peu augmentée ($62 \mu \text{ mol/l}$), le rapport des acides aminés bas (1,93), et l'octopamine élevée (3 ng/ml), alors qu'il n'y a pas de manifestations cliniques, ou l'observation 3 où l'ammoniémie est très élevée ($74 \mu \text{ mol/l}$), le rapport des acides aminés peu abaissé (2,28), alors qu'il n'y a pas d'octopamine dans le plasma et qu'il n'existe pas cliniquement d'encéphalopathie.

Alors que les modifications biologiques observées dans nos deux modèles de dérivation porto-cave se font en moyenne dans le même sens, il est surprenant de constater qu'ils ne sont pas comparables cliniquement : d'une part, l'homme présentant un cavernome portal et qui ne semble pas souffrir d'encéphalopathie et d'autre part, le rat, avec une anastomose porto-cave et qui est considéré comme un modèle de référence de l'encéphalopathie hépatique.

Cette apparente différence nous semble en fait explicable : les premières études faites chez le rat après dérivation porto-cave signalent que cet animal ne fait pas d'encéphalopathie hépatique évidente [BISMUTH (14)]. Il a fallu réaliser des études électro-encéphalographique en continu pour remarquer des modifications quantitatives de l'éveil et du sommeil (BEAUBERNARD (6)), et des études biochimiques très précises pour que ce modèle fasse la preuve de sa valeur. La réalisation d'électro-encéphalogrammes de longue durée et la répétition des examens biologiques chez les malades atteints de cavernome permettraient, peut-être, de faire la preuve de l'existence d'une encéphalopathie hépatique « biologique ».

Il nous semble donc que chez l'homme, les manifestations cliniques doivent seules être retenues, et que les malades atteints de cavernome portal et que nous avons revus, ne présentent pas d'encéphalopathie hépatique.

CONCLUSION

La recherche d'un exemple de dérivation porto-cave sur foie sain chez l'homme, nous a conduit à étudier une série de 14 malades présentant un cavernome portal.

Les modifications biologiques et histologiques constatées chez ces sujets ont été comparées à celles observées chez le rat après dérivation porto-cave termino-latérale.

Il apparaît que les conséquences de ces deux types d'exclusion portale du foie sont comparables :

— la principale modification biologique est un abaissement du rapport des acides aminés ramifiés aux acides aminés aromatiques, moins important chez l'homme que chez l'animal ;

— histologiquement, la diminution du flux portal est responsable, au niveau du foie, d'une sclérose portale, d'une altération des sinusoides et des espaces de Disse, et d'une stéatose.

La similitude de ces modifications nous permet de considérer le cavernome portal comme un exemple de dérivation porto-cave sur foie primitivement sain.

Bien que certaines des anomalies biologiques observées soient susceptibles, par leur aggravation, d'être à l'origine d'une encéphalopathie hépatique, ce risque ne nous semble pas important chez ces malades ainsi qu'en témoigne leur état clinique.

Vu, le Doyen de l'UER Faculté
de Médecine Grange-Blanche,

P. ZECH

Le Président de la Thèse,

M. JAUBERT de BEAUJEU

Vu et Permis d'imprimer

LYON, le 22 Mai 1980

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,

D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

1. ALAGILLE D., ODIEVRE M.
Hypertension portale in : Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant.
Flammarion Médecine Sciences Ed., Paris, 1978, 203-228.
2. ANDRADE Z.A., CHEEVER A.W.
Alterations of the intrahepatic vasculature in hepatosplenic schistosomiasis Mansoni.
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 1971, **20**, 425-432.
3. ARCARI F.A., LYNN H.B.
Bleeding esophageal varices in children.
Surg. Gyn. Obst., 1961, **112**, 101-105.
4. AUVERT J., FARGE C.
Hypertension portale de l'enfant. Intérêt de l'anastomose cavo-mésentérique.
Ann. Chir., 1963, **17**, 281-311.
5. BALDESSARINI R.J., FISCHER J.E.
Serotonin metabolism in rat brain after surgical diversion of the portal venous circulation.
Nature New. Biol., 1973, **245**, 25-28.
6. BEAUBERNARD C.
Encéphalopathie hépatique expérimentale. Etude électrophysiologique chez le rat après anastomose porto-cave.
Thèse, Physiologie animale, Paris, 1977.
7. BENHAMOU J.P., LENNE C., FAUVERT R.
L'encéphalopathie hépatique.
Rev. Intern. Hépatol., 1961, **11**, 207-244.

8. BENHAMOU J.P., SICOT C. ERLINGER S.
Exposés de physiologie et de physiopathologie hépatique.
Presse Méd., 1971, **79**, 185-191.
9. BENJAMIN A.M., QUASTEL J.H.
Locations of amino-acids in brain slices from the rat.
Biochem. J., 1972, **128**, 631-646.
10. BERL S., TAKAGAKI G., CLARKE D., WAELSCH H.
Metabolic comportements in vivo : ammonia and glutamic acid in
brain and liver.
J. Biol. Chem., 1962, **237**, 2562-2569.
11. BESSMAN S.P., BESSMAN A.N.
The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with
an hypothesis for the mechanism of hepatic coma.
J. Clin. Invest., 1955, **34**, 622-628.
12. BIRCHER J.
Portacaval anastomosis in the rat as a model of experimental hepatic
insufficiency.
10th International Congress of Gastroenterology, Budapest, 1976.
13. BISMUTH H., BENHAMOU J.P., LATASTE J.
L'anastomose porto-cave expérimentale chez le rat normal. Technique
et résultats préliminaires.
Presse Méd., 1963, **71**, 1859-1861.
14. BISMUTH H., BERTHELOT P., DESBUQUOIS B., BENHAMOU J.P.
FAUVERT R.
L'anastomose porto-cave expérimentale chez le rat normal. Etude de
quelques anomalies biologiques.
Rev. Franç. Etud. Clin. Biol., 1964, **9**, 608-613.
15. BISMUTH H., FRANCO D.
Portal diversion for portal hypertension in early childhood.
Ann. Surg., 1976, **183**, 439-446.
16. BLANCHARD H., BENSOUSSAN A.L., COLLIN P.P., DESJARDINS
J.G., OVIMET A., LETARTE J.
L'anastomose porto-cave termino-latérale dans l'hypercholestérolémie
familiale de type II homozygote.
Chir. Pédiatr., 1979, **20**, 221-226.
17. BOLLMAN J.L.
The animal with an ECK fistula.
Physiol. Rev., 1961, **41**, 607-621.

18. BOULETREAU P., DELAFOSSE B., AUBOYER C., MOTIN J., COTTE J., CREYSSEL R.
Rôle des acides aminés ramifiés dans l'encéphalopathie du cirrhotique
in : Le foie en anesthésie et en réanimation.,
Arnette Ed., Paris, 1980, 249-264.
19. BOURGEON R., GUNTZ M., VIDEAU J.
La place de la tuberculose dans les hypertensions portales d'origine
extrahépatique.
Arch. Franç. Chir., 1957, **15**, 541-550.
20. BRAGANCA B.M., FAULKNER P., QUASTEL J.H.
Effects of inhibitors of glutamine synthetase on the inhibition of
acetyl choline synthesis in brain slices by ammonium ions.
Biochem. Biophys. Acta, 1953, **10**, 83-88.
21. BRAULT J.A.
Résultats éloignés de 45 anastomoses spléno-rénales pour hyperten-
sion portale.
Thèse, Lyon, 1970.
22. BRUNELLE F.
Les anastomoses porto-caves malformatives.
Thèse, Paris, 1977.
23. BURCHELL A.R., MORENO A.H., PANKE W.F., NEALON T.F. Jr.
Hepatic artery flow improvement after portacaval shunt : A single
hemodynamic clinical correlate.
Ann. Surg., 1976, **184**, 289-302.
24. CAPOCACCIA L., CANGIANO C., ATTILI A.F., ANGELICO M.,
CASCINO A., ROSSI FANELLI F.
Octopamine and ammonia plasma levels in hepatic encephalopathy.
Clin. Chim. Acta, 1977, **75**, 99-105.
25. CARCASSONNE M.
Chirurgie de l'hypertension portale **in** : Techniques de chirurgie
pédiatrique.
Masson Ed., Paris. 1978, 440-454.
26. CAVANAGH J.B., KUY M.H.
Type II Alzheimer change experimentally produced in the rat.
J. Neurol. Sci., 1971, **12**, 63-75.
27. CHENDEROVITCH J.
La microangiographie du foie et de la rate.
Thèse, Paris, 1956.

28. CHUZEL M.
Traitement chirurgical des varices œsophagiennes par ligature totale de l'œsophage. (Présentation d'un nouveau dispositif mis en place par thoracotomie, sans ouverture du tube digestif).
Thèse, Lyon, 1979.
29. CLATWORTHY H.W., WALL T., WATMAN R.N.
A new type of portal to systemic venous shunt for portal hypertension.
Arch. Surg., 1955, **71**, 588-599.
30. CLATWORTHY H.W. Jr., BOLES E.T. Jr.
Extrahepatic portal bed block in children : Pathogenesis and treatment.
Ann. Surg., 1959, **150**, 371-383.
31. COHEN D., MANSOUR A.
Extrahepatic portal hypertension. Long-term results, in : Progress in pediatric surgery, volume 10.
Urban and Schwarzenberg Ed., Baltimore Munich, 1977, 129-140.
32. CONN H.O.
Trail making and number connection test in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy.
Digest. Dis., 1977, **22**, 541-550.
33. COUINAUD C., PERES C., SCEMAMA P., MODARESSI H.
Etudes des anastomoses porto-caves latéro-latérales.
Rev. Intern. Hépat., 1962, **12**, 407-423.
34. CRIGLER J.F., FOLKMAN J.
Glycogen storage disease : new approaches to therapy, in : Hepatotrophic Factors, Ciba Foundation Symposium, Elsevier Ed., Amsterdam. 1978, 331-356.
35. DEAN R.H., POLTERAUER P., FOSHAG L.J., HUNTER C.E., MENG H.C., SCOTT H.W. Jr.
Effect of total portal diversion on lipid synthesis.
Surg. Forum, 1978, **XXIX**, 447-449.
36. DEGOS J.D.
L'encéphalopathie hépatique. Etude expérimentale chez le rat.
Thèse, Paris, 1967.
37. DEGOS J.D.
L'encéphalopathie des cirrhotiques.
Rev. Prat., 1976, **26**, 3641-3648.

38. DELAFOSSE B., BOULETREAU P., MOTIN J.
Variation des acides aminés plasmatiques au cours des hépatites graves avec encéphalopathie.
Nouv. Presse Méd., 1977, **6**, 1207-1211.
39. DELAFOSSE B., BOULETREAU P., MOTIN J.
Physiopathologie de l'encéphalopathie dans l'insuffisance hépatique aiguë.
Lyon Méd., 1977, **238**, 225-231.
40. DE MONTIS M.G., OLIANAS M.C., HABER B., TAGLIAMONTE A.
Increase in large neutral amino acid transport into brain by insulin.
Journal of Neurochemistry, 1978, **30**, 121-124.
41. DEVIC G.
Chirurgie expérimentale de la veine porte.
Thèse, Lyon, 1949.
42. DODSWORTH J.M., JAMES J.H., CUMMINGS M.C., FISCHER J.E.
Depletion of brain norepinephrine in acute hepatic coma.
Surgery, 1974, **75**, 811-820.
43. ECK N.V.
On the question of ligature of the portal vein.
Voenno Med. J., 1877, **130**, 1-2. Translation by CHILD C.G.
Surq. Gyn. Obst., 1953, **96**, 375-376.
44. ELIAS H.
A re-examination of the structure of the mammalian liver - I - Parenchymal architecture.
Amer. J. Anat., 1949, **84**, 311-334.
45. FARAJ B.A., BOWEN P.A., ISAACS J.W., RUDMAN D.
Hyper-tyraminemia in cirrhotic patients.
New Engl. J. Med., 1976, **294**, 1360-1364.
46. FARRIAUX J.P., RIBET M., BERTRAND M., HIGGINS M., MAZUCA M., LUYCKX A.
Traitement de l'hypercholestérolémie familiale de type II par shunt porto-cave.
Arch. Franç. Péd., 1976, **33**, 745-759.
47. FARRIAUX J.P., RIBET M.
Treatment of Type II A hypercholesterolemia with portacaval shunt.
International conference on atherosclerosis, Raven Press Ed., New York, 1978, 497-501.

48. FERNSTROM J.D., WURTMAN R.F.
Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acid.
Science, 1972, **178**, 414-416.
49. FIGARELLA J., SUDAN N., MONTFORT G., BONNOIT J., DIMARINO U., MONFORT M.F., MONNET F.
Etude expérimentale des incidences hépatiques de l'anastomose porto-cave termino-latérale: données ultrastructurales.
Marseille Chirurgical 1977, **2**, 83-83.
50. FISCHER B., FISCHER E.R., LEE S.
Experimental evaluation of the liver atrophy and portacaval shunt.
Surg. Gyn. Obst., 1967, **125**, 1253-1258.
51. FISCHER J.E., YOSHIMURA N., AGUIRRE A., JAMES J.H., CUMMINGS M.G., ABEL R.M., DEINDOEFER F.
Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy. Effects of amino acids infusions.
Amer. J. Surg., 1974, **127**, 40-47.
52. FISCHER J.E.
Hepatic coma in cirrhosis, portal hypertension, and following portacaval shunt.
Arch. Surg. 1974, **108**, 325-336.
53. FISCHER J.E., FUNOVICS J., AGUIRRE A., JAMES J.H., KEANE J., WESDORP R., YOSHIMURA N., WESTMAN T.
The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy.
Surgery, 1975, **78**, 276-290.
54. FONKALSRUD E.W., LONGMIRE W.P.
Reassessment of operative procedures for portal hypertension in infants and children.
Amer. J. Surg., 1969, **118**, 148-157.
55. FONKALSRUD E.W., MYERS N.A., ROBINSON M.J.
Management of extrahepatic portal hypertension in children.
Ann. Surg., 1974, **180**, 487-493.
56. FOSTER J.H., HOLCOMB G.W., KIRTLEY J.A.
Results of surgical treatment of portal hypertension in children.
Ann. Surg., 1963, **157**, 868-881.

57. GAFA M., SARLI L., MANCIA D., TERZANO M.G., BERGER J.U., FERRARI F., MOROSINI S., SERVENTI G., LECHI A., PERACCHIA A.
Studio sperimentale sull'encefalopatia epatica : rilievi EEG rafici ed amino acidemici.
Acta Bio-Med., 1978, **49**, 5-23.
58. GEIGER A.
Correlation of brain metabolism and function by the use of a brain perfusion method in situ.
Physiol. Rev., 1958, **38**, 1-20.
59. GIBSON J.B., JOHNSTON G.W., FULTON T.T., RODGERS H.W.
Extrahepatic portal venous obstruction.
Brit. J. Surg., 1965, **52**, 129-139.
60. GIPS C.H., HINDFELT B., HOLMIN T., KARDEL T.
Some concepts on ammonia, porta systemic shunts and encephalopathy.
Scand. J. Gastroent. 1973. **8**, 385-388.
61. GOETCHUS J.S., WEBSTER L.T.
Gamma amino butyrate and hepatic coma.
J. Lab. Clin. Med., 1965, **65**, 257-267.
62. GORIN J.P.
Vascularisation du foie et perturbations hémodynamiques après dérivation porto-cave tronculaire.
Journ. Chir., 1972, **104**, 425-440.
63. GOUFFIER E., RAUTUREAU J.
Les hypertensions portales d'origine non cirrhotique.
Concours Médical, 1971, **93**, 703-713.
64. GOUNOT-RIBEYROLLES R.
Contribution à l'étude de l'hypertension portale latente.
Thèse, Lyon, 1960.
65. GOUX J.P., LAURON G., BUS J.J., BARRAYA L.
Obstruction porte sans altération du parenchyme hépatique.
Chirurgie, 1975, **101**, 35-41.
66. GRIMAUD J.A., BOROJEVIC R.
Chronic human schistosomiasis 'Mansoni' : Pathology of the Disse's space.
Lab. Invest., 1977, **36**, 268-273.

67. GRIMAUD J.A., CHEVALLIER M.
Pathologie ultrastructurale du foie de choc.
Ann. Anesth. Franç., 1979, **2**, 95-103.
68. GRÜN M., LIEHR H., HEINE W.D., RASENACK U.
Liver hyperregeneration after end to side portacaval anastomosis
as a consequence of lack of cell differentiation control by factors
originating from the upper intestinal tract.
5th International Congress of the International Microsurgical Society,
Bonn, 1978.
69. GUROFF G., UDENFRIEND S.
Studies on aromatic amino acids uptake by rat brain in vivo.
J. Biol. Chem., 1962, **237**, 803-806.
70. HAHN M., MASSEN O., NENCKI M., PAWLOW J.
Die Eck'sche fistel zwischen der unteren hohlvene und der pfortader
und ihre folgen für der organismus.
Arch. Exper. Pathol. Pharmacol., 1893, **32**, 161-210.
71. HARDWICK D.F., APPELGARTH D.A., COCKCROFT D.M., ROSS
P.M., CALDER R.J.
Pathogenesis of methionine induced toxicity.
Metabolism, 1970, **19**, 381-391.
72. HAWKINS R.A., MILLER A.L., NIELSEN R.C.
The acute action of ammonia on rat brain metabolism in vivo.
Biochem. J., 1973, **134**, 1001-1112.
73. HELLWEG G.
Congenital absence of intrahepatic portal veinous system simulating
Eck fistula.
Arch. Path., 1954, **53**, 425-431.
74. HENZEL J., TURCOTTE J.G., CHILD C.G.
The response of normal rats to portacaval shunt.
Arch. Surg., 1963, **83**, 342-348.
75. HESS F.
Shunts in the portal area, in : Experimental techniques in the rat
and clinical applications.
European Press Ed., Ghent, Belgique, 1976, 145-163.
76. HEZEZ G.
Etude expérimentale de l'anastomose porto-cave termino-latérale.
Données hémodynamiques, biochimiques, histologiques et ultra-
structurales.
Thèse, Lyon, 1971.

77. HIRAYAMA C.
Tryptophan metabolism in liver disease.
Clin. Chim. Acta, 1971, **32**, 191-197.
78. HUBBARD T.B.
Carcinoma of the head of the pancreas: Resection of the portal vein and portacaval shunt.
Ann. Surg., 1958, **147**, 935-944.
79. IMLER M., SCHLIENGER J.L., BRANDT C.
Variations de l'ammoniémie et du comportement chez le rat après occlusion de la veine porte.
Biol. Gastroentérol., 1976, **9**, 109-119.
80. IOB V., MATTSO W.J., SLOAN M., COON W.W., TURCOTTE J.G., CHILD C.G.
Alterations in plasma free amino acids in dogs with hepatic insufficiency.
Surg. Gyn. Obst., 1970, **130**, 794-800.
81. IWASAKI Y., OHKUBO A., KAJINUMA H., AKANUMA Y., KOSAKA K.
Degradation and secretion of insulin in hepatic cirrhosis.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1978, **47**, 774-779.
82. JACKSON F.C., PERRIN E.B., FELIX W.R., SMITH A.G.
A clinical investigation of the portacaval shunt. Survival analysis of the therapeutic operation.
Ann. Surg., 1971, **174**, 672-701.
83. JAMES J.H., HODGMAN J.M., FUNOVICS J.M., YOSHIMURA N., FISCHER J.E.
Brain tryptophan, plasma free tryptophan and distribution of plasma neutral amino acids.
Metabolism, 1976, **25**, 471-476.
84. JAMES J.H., HODGMAN J.M., FUNOVICS J.M., FISCHER J.E.
Alterations in brain octopamine and brain tyrosine following portacaval anastomosis in rats.
J. Neurochemistry, 1976, **27**, 223-227.
85. JAMES J.H., ZIPARO V., JEPPSSON B., FISCHER J.E.
Hyperammonaemia, plasma amino acid imbalance, and blood-brain amino acid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy.
Lancet, 1979, **2**, 772-775.

86. JELLINGER K., RIEDERER P., KLEINBERGER G., WUKETICH S., KOTHBAUER P.
Brain monoamines in human hepatic encephalopathy.
Acta neuropathol., 1978, **43**, 63-68.
87. JOHNSTON D.G., ALBERTI K.G., FABER O.K.
Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis. Diminished degradations or hypersecretion ?
Lancet, 1977, **1**, 10-12.
88. JOKY A., CORNU M., LOUIS D., GRIMAUD J.A.
Polyvinylchloride particles implantation in mouse liver. A technique for experimental study of schistosome eggs - induced liver pathology.
Experientia, 1978, **34**, 547-549.
89. JOUVET M., PUJOL J.F.
Rôle des monoamines dans la régulation de la vigilance : étude neurophysiologique et biochimique.
Rev. Neurol., 1972, **127**, 115-138.
90. KEIGHLEY M.R.B., GIRDWOOD R.W., WOGLER G.H., IONESCU M.I.
Long term results of surgical treatment for bleeding oesophageal varices in children with portal hypertension.
Brit. J. Surg., 1973, **60**, 641-646.
91. KLEMPERER P.
Cavernous transformation of the portal vein.
Arch. Pathol. 1928, **6**, 353-377.
92. LAM K.C., TALL A.R., GOLDSTEIN G.B., MISTILIS S.P.
Role of a falsneurotransmitter, octopamine, in the pathogenesis of hepatic and renal encephalopathy.
Scand. J. Gastroent. 1973, **8**, 465-472.
93. LARROCHE J.C.
Incidents et accidents au cours du cathétérisme ombilical artériel et veineux. Etude anatomique.
Arch. Franç. Pédiat., 1969, **26**, 1065-1083.
94. LEE S.H., FISCHER B.
Portacaval shunt in the rat.
Surgery, 1961, **50**, 668-672.

95. LEGER L., COLIN A., SORS C., LEMAIGRE G.
Les cavernomes de la veine porte. Etude anatomique, physiopathologique et pathogénique.
Journal de Chirurgie, 1962, **84**, 145-172.
96. LEGER L., MIROUZE J., LEMAIGRE G.
L'état du parenchyme hépatique avant et après dérivation portocave.
Presse Méd., 1964, **72**, 563-568.
97. LEGER L., DENTANT H.H., LEMAIGRE G., BACOURT F.
Cavernomes de la veine porte. Etude clinique à propos de 50 observations.
Presse Méd., 1973, **40**, 2673-2678.
98. LEMAIGRE G., LEGER L.
L'atteinte hépatique dans les cavernomes de la veine porte.
Nouv. Presse Méd., 1973, **2**, 2651-2653.
99. LICKLEY H.L.A., CHISHOLM D.J., RABINOWITCH A.
Effects of portacaval anastomosis on glucose tolerance in the dog : evidence of an interaction between the gut and liver in oral glucose disposal.
Metabolism, 1975, **24**, 1157-1168.
100. LORRIAUX A., BAILLET J., PIETRI J., ROSAN R., LIENARD J., CAPRON J.P., DESCOMBES Ph.
Compressions ganglionnaires tuberculeuses du pédicule hépatique.
Lille Méd., 1972, **17**, 81-91.
101. MAC DERMOTT W.V.
One stage pancreatico-duodenectomy with resection of the portal vein for carcinoma of the pancreas.
Ann. Surg., 1952, **136**, 1012-1018.
102. MAC DERMOTT W.V., ADAMS R.D.
Episodic stupor associated with an Eck fistula in human with particular reference to the metabolism of ammonia.
J. Clin. Invest., 1954, **33**, 1-9.
103. MAC DERMOTT W.V., BARNES B.A., NARDI G.L., ACKROYD F.W.
Post shunt encephalopathy.
Surg. Gyn. Obst., 1968, **126**, 585-590.
104. MAC KHANN G.M., TOWER D.B.
Ammonia toxicity and cerebral oxydative metabolism.
Amer. J. Physiol., 1961, **200**, 420-424.

105. MAILLARD J.N., RUEFF B., BENHAMOU J.P.
Valeur pronostique de la mesure per-opératoire du débit porte dans l'hypertension portale par cirrhose. Etude préliminaire de l'artérialisation de la veine porte.
68ème Congrès Fr. Chir., 1966, 593-601.
106. MAILLARD J.N., HAY J.M., FLAMANT Y.
Les anastomoses de fortune dans les hypertensions portales par thrombose du système porte.
Ann. Chir., 1978, **32**, 693-697.
107. MAIOLO A.T., PORRO G.B., GALLI C., SESSA M., POLLI E.E.
Brain energy metabolism in hepatic coma.
Exp. Biol. Med., 1971, **4**, 52-70.
108. MALLET-GUY P., FEROLDI J.
Physiologie des nerfs du foie.
Rev. Intern. Hépatol., 1966, **4**, 911-925.
109. MALLET-GUY Y.
Atlas de Microscopie Electronique du foie. Chirurgie expérimentale.
Masson Ed., Paris 1973.
110. MALLET-GUY Y., GERDIL F., SAUBIER E.C.
Analyse ultrastructurale de 27 cas d'hypertension portale. Confrontation clinique et expérimentale.
Ann. Gastroentérol. Hépatol., 1978, **14**, 137-149.
111. MANDELL A.J., SPOONER C.A.
Psychochemical research studies in man.
Science, 1968, **162**, 1442-1448.
112. MANGHANI K.K., LUNZER M.R., BILLING B.H., SHERLOCK S.
Urinary and serum octopamine in patients with portal systemic encephalopathy.
Lancet, 1975, **2**, 943-946.
113. MANSOURI H., METAIS B., ROSOWSKI F., MALLET-GUY P.
Etude expérimentale de la neurectomie péri-artère hépatique. III : Effets de la résection du « pédicule nerveux antérieur » sur le débit sanguin hépatique.
Lyon Chirurgical, 1959, **4**, 572-579.
114. MARION P.
Les obstructions portales.
Sem. Hôp., Paris, 1953, **29** 2781-2790.

115. MARION P.
Physiopathologie des dérivations porto-caves.
Rapport Congrès Entereuropéen de Gastroentérologie - juin 1954 -
in : L'hypertension portale.
Masson et Cie Ed., Paris, 1954.
116. MARION P., GEORGE M., ESTANOVE S.
Malformations sténosantes et thromboses néo-natales de la veine
porte.
Evolution naturelle et résultats éloignés de la chirurgie.
Chirurgie, 1974, **100**, 647-654.
117. MARION P., GEORGE M., VACCA C., VADOT L.
L'anastomose porto-cave latéro-latérale à débit minimum réglé pour
cirrhose hémorragique.
Lyon Chir., 1979, **75**, 235-243.
118. MAROIS D., VAN HEERDEN J.A., CARPENTIER H.A., SHEEDY P.F.
Congenital absence of the portal vein.
Mayo Clin. Proc., 1979, **54**, 55-59.
119. MARQUET R., HESS F., KORT W., BOECKX W.
Experimental techniques in the rat and clinical applications.
European Press Ed., Ghent, Belgique, 1976.
120. MATTHEWS S.A.
Ammonia, a causative factor in meat poisoning in Eck fistula dogs.
Amer. J. Physiol., 1922, **59**, 459-465.
121. MATTSON W.J., IOB V., SLOAN M., COON W.W., TURCOTTE
J.G., CHILD C.G.
Alterations of individual free amino acids in brain during acute
hepatic coma.
Surg. Gyn. Obst., 1970, **130**, 263-266.
122. MIKKELSEN W.P., EDMONSON H.A., PETERS R.L., REDEKER A.G.,
REYNOLDS T.B.
Extra and intrahepatic portal hypertension without cirrhosis (hepa-
toportal sclerosis.
Ann. Surg., 1965, **162**, 602-620.
123. MIKKELSEN W.P.
Extrahepatic portal hypertension in children.
Amer. J. Surg., 1966, **111**, 333-340.

124. MOORE S., STEIN W.H.
Chromatography of amino acid on sulfonated polystyrene resine.
J. Biol. Chem., 1951, **192**, 663-681.
125. MUNRO H.N., FERNSTROM J.D., WURTMAN R.J.
Insulin, plasma amino acid imbalance and hepatic coma.
Lancet, 1975, **1**, 722-724.
126. ODIEVRE M., BISMUTH H.
Portal diversion in glycogenosis of the liver : Studies in 5 cases.
Colloque INSERM, Hépatologie infantile, 1975, **49**, 65-76.
127. ODIEVRE M., PIGE G., ALAGILLE D.
Congenital abnormalities associated with extrahepatic portal hypertension in children.
Arch. Dis. Childr., 1977, **52**, 383-385.
128. OGIHARA K., MOZAI T., HIRAI S.
Tryptophan as cause of hepatic coma.
New Engl. J. Med., 1966, **275**, 1255-1256.
129. OPOLON P., LAVALLARD M.C., CRUBILLE C., GATEAU Ph.,
NUSINOVICI V., GRANGER A., DARNIS F., CAROLI J.
Encéphalopathie au cours de l'atrophie hépatique aiguë : Effet de l'épuration des moyennes molécules.
Nouv. Presse Méd., 1975, **4**, 2987-2991.
130. OUDEA P., BISMUTH H.
L'anastomose porto-cave expérimentale chez le rat normal. Etude des lésions hépatiques par la Microscopie Electronique.
Path. Biol., 1965, **13**, 288-296.
131. PARAF A., MENAGER G., TEXIER J.
La tuberculose du pancréas et la tuberculose de l'étage supérieur de l'abdomen.
Rev. Méd. Chir. Mal. Foie, 1966, **41**, 101-126.
132. PATRICIO J., JACOTOT B.
Effets des court-circuits iléaux et de l'anastomose porto-cave sur les lipides du sang et les parois artérielles chez le rat normal et le rat hyperlipidémique.
Méd. Chir. Dig., 1978, **7**, 131-134.
133. PERRY T.L., HANSEN S.
Technical pitfalls leading to errors in the quantification of plasma amino acids.
Clin. Chim. Acta, 1969, **25**, 53-58.

134. PINKERTON J.A., HOLCOMB C.W., FOSTER J.H.
Portal hypertension in childhood.
Ann. Surg., 1972, **175**, 870-886.
135. POLLI E.E., PORRO G.B., MAIOLO A.T.
Cerebral metabolism after portacaval shunt.
Lancet, 1969, **I**, 153-160.
136. PRIOTON J.B., BERNARD J.N., OLIVIER G.
Pancréatectomie totale pour cancer avec résection en bloc de l'axe
mésentéricoportal et de l'artère mésentérique supérieure. Réimplan-
tation mésentérico-cave et mésentérico-aortique.
Montpellier Chir., 1966, **12**, 291-306.
137. PUTNAM C.W., PORTER K.A., STARZL T.E.
Hepatic encephalopathy and light electron micrographic changes
of the baboon liver after portal diversion.
Ann. Surg., 1976, **184**, 155-161.
138. RAFFENSPERGER J.G., SHKOLNIK A.A., BOGGS J.D., SWEN-
SON O.
Portal hypertension in children.
Arch. Surg. 1972, **105**, 249-254.
139. READ A.E., Mc CARTHY C.F., AJDUKIEWICZ A.B., BROWN G.J.A.
Encephalopathy after portacaval anastomosis.
Lancet, 1968, **2**, 999-1001.
140. RESTREPO J.E., WARREN W.D.
Total liver blood flow after portacaval shunt, hepatic artery ligation
and 70 % hepatectomy.
Ann. Surg., 1962, **156**, 719-726.
141. RIDDEL A.G., KOPPLE P.N., Mc DERMOTT W.V.
The etiology of « meat intoxication » in the Eck fistula dogs.
Surgery, 1954, **36**, 675-684.
142. RODGERS B.M., TALBERT J.L.
Distal spleno-renal shunt for portal decompression in childhood.
Journal of Pediatric Surgery, 1979, **14**, 33-37.
143. RUBIN E., GEVIRTZ N.R., COHAN P., TOMITA F., JACOB-
SON J.H.
Liver cell damage produced by portacaval shunts.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1965, **118**, 235-237.

144. SARRUT S., ALAIN J., ALISON F.
Les complications précoces de la perfusion par la veine ombilicale chez le prématuré.
Arch. Franç. Pédiat., 1969, **26**, 651-667.
145. SERVANT J.M., MOLIMARD R.
Rôle relatif des facteurs nutritionnels et de la dérivation portale dans la régénération hépatique.
9ème Congrès de Gastroentérologie, Paris, 1972.
146. SHALDON S., SHERLOCK S.
Obstruction of the extrahepatic portal system in children.
Lancet, 1962, **1**, 63-67.
147. SHERLOCK S., SUMMERSKILL W.H.J., WHITE L.P., PHEAR E.A.
Portal systemic encephalopathy. Neurological complication of liver disease.
Lancet, 1954, **2**, 453-457.
148. SHERWIN R., YOSHI P., HENDLER R., FELIG P., CONN H.O.
Hyperglucagonemia in Laennec's cirrhosis: The role of portal systemic shunting.
N. Engl. J. Med., 1974, **290**, 239-242.
149. SILK D.B.A., TREWBY P.N., CHASE R.A., MELLON P.J., HANID M.A., DEWIES M., LANGLEY P.G., WHEELER P.G., WILLIAMS R.
Treatment of fulminant hepatic failure by poly-acrylonitrile membrane hemodialysis.
Lancet, 1977, **2**, 1-3.
150. SKOU J.C.
Preparation from mammalian brain and kidney of the enzyme system involved in active transport of sodium and potassium.
Biochem. Biophys. Acta, 1962, **58**, 314-325.
151. SMITH G.W., ZUG R., WILSON S.
Periarterial neurectomy of the hepatic artery: An adjunct to porta-caval shunt.
Amer. J. Surg., 1967, **113**, 117-123.
152. SMITH-LAING G., SHERLOCK S., FABER O.K.
Effects of spontaneous portal-systemic shunting on insulin metabolism.
Gastroenterology, 1979, **76**, 685-690.
153. SOETERS P., HODGMAR J., JAMES J.H., FISCHER J.E.
Increased catabolism of branched chain amino acids following porta-caval shunt.
Gastroenterology, 1975, **3**, 867.

154. SOETERS P., WERR G., EBEID A.M.
Insulin and glucagon following portacaval shunt (Abstract).
Gastroenterology, 1975, **69**, 867.
155. SOETERS P., FISCHER J.E.
Insulin, glucagon, amino acid imbalance, and hepatic encephalopathy.
Lancet, 1976, **2**, 880-882.
156. SPOERLEIN K.T., VAN DER WENDE C.
Nature of tremors induced by p. methoxy dopamine.
Life Sci., 1967, **6**, 2029-2035.
157. STAEFFEN J., RABINOWITZ J.L., AUMONIER P., BALLAN P., FERRER J., TERME R., SERIES C., MYERSON R.M.
Hyperoctanoatémie dans l'encéphalopathie hépatique des cirrhoses.
Nouv. Presse Méd., 1979, **20**, 1663-1666.
158. STARZL T.E., CHASE H.P., PUTNAM C.W., PORTER K.A.
Portacaval shunt in hyperlipoproteinaemia.
Lancet, 1973, **2**, 940-944.
159. STARZL T.E., LEE I.Y., PORTER K.A., PUTNAM C.W.
The influence of portal blood upon lipid metabolism in normal and diabetic dogs and baboons.
Surg. Gyn. Obst., 1975, **140**, 381-396.
160. STARZL T.E., PUTNAM C.W., KOEP L.J.
Portacaval shunt and hyperlipidemia.
Arch. Surg. 1978, **113**, 71-74.
161. STARZL T.E., PUTNAM C.W., PORTER K.A., BENICHOU J.
Portacaval shunt for glycogen storage disease an hyperlipidaemia,
in : Hepatotrophic factors, Ciba Foundation Symposium,
Elsevier Ed. Amsterdam, 1978, 311-330.
162. STEIGMANN F.
Preventing portal systemic encephalopathy in the patient with cirrhosis.
Post-graduate Medicine, 1979, **65**, 118-126.
163. SUMMERSKILL W.H., DAVIDSON E.A., SHERLOCK S., STEINER R.E.
Neuropsychiatric syndrome associated with hepatic cirrhosis and extensive portal collateral circulation.
Quart. J. Med., 1956, **25**, 245-266.

164. SYMANSKY M.R., FOX H.A.
Umbilical vessel catheterisation. Indications, management and evaluation of the technique.
J. Pediat., 1972, **80**, 820-826.
165. TANK E.S., WALLIN U.W., TURCOTTE J.G., CHILD C.G.
Surgical management of bleeding gastro-esophageal varices in children.
Arch. Surg., 1969, **98**, 451-456.
166. TAYLOR P., SCHOENE W.C., REID W.A., VON LICHTENBERG F.
Quantitative changes in astrocytes after portacaval shunting.
Arch. Pathol. Lab. Med., 1979, **103**, 82-85.
167. TESTART J., WATELET J., DUCABLE G.
Hypertension portale par adénopathies tuberculeuses compliquée d'encéphalopathie hépatique.
Ann. Chir., 1978, **32**, 699-703.
168. THOMPSON E.N., WILLIAMS R., SHERLOCK S.
Liver function in extrahepatic portal hypertension.
Lancet, 1964, **4**, 1352-1356.
169. VACCA C.
La dérivation porto-cave latéro-latérale à débit minimum pour cirrhoses hémorragiques.
Thèse, Lyon, 1974.
170. VADOT L.
Examen de l'hémodynamique hépatique au moyen d'une analogie électrique. Etude particulière de la pression portale.
Path. Biol., 1962, **10**, 1341-1346.
171. VOORHEES A.B., CHAITMAN E., SCHNEIDER S., NICHOLSON J.F., KORNFIELD D.S., PRICE J.B.
Portal-systemic encephalopathy in the non cirrhotic patient. Effect of portal-systemic shunting.
Arch. Surg., 1973, **107**, 659-663.
172. VOORHEES A.B., PRICE J.B.
Extrahepatic portal hypertension. A retrospective analysis of 127 cases and associated clinical implications.
Arch. Surg., 1974, **108**, 338-341.

173. WALKER C.O., SCHENKER S.
Pathogenesis of hepatic encephalopathy with special reference to the role of ammonia.
Amer. J. Clin. Nutr., 1970, **23**, 619-632.
174. WALKER C.O., SPEEG K.V., LEVINSON G.D., SCHENKER S.
Cerebral acetylcholine, serotonin and norepinephrine in acute ammonia intoxication.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1971, **136**, 668-671.
175. WALSHE J.M.
Glutamic acid in hepatic coma.
Lancet, 1955, **I**, 1235-1239.
176. WARE A.J., D'AGOSTINO A.N., COMBES B.
Cerebral edema. A major complication of massive hepatic necrosis.
Gastroenterology, 1971, **61**, 877-884.
177. WARREN W.D., ZEPPA R., FOMON J.J.
Selective trans-splenic decompression of gastroesophageal varices by distal splenorenal shunt.
Ann. Surg., 1967, **166**, 437-455.
178. WARREN W.D., RUDMAN D., MILLIKAN W., GALAMBOS J.T., SALAM A.A., SMITH R.B.
The metabolic basis of portasystemic encephalopathy and the effect of selective vs non selective shunts.
Ann. Surg., 1974, **180**, 573-579.
179. WEINBREN K.
Other views about the hepatotrophic concept, in: Hepatotrophic factors, Ciba Foundation Symposium, Elsevier, Ed., Amsterdam. 1978, 139-143.
180. WILSON K.W., ROBINSON D.C., HACKING P.M.
Portal hypertension in childhood.
Brit. J. Surg., 1969, **56**, 13-22.
181. ZIEVE L., NICOLOFF D.
Alteration of volatile free fatty acids of blood after hepatectomy.
Surgery, 1976, **80**, 554-557.
182. ZWEIG J.I.
Hypothesis: A molecular basis for the hyperammonemia and potassium wastage associated with hepatic failure.
Mount Sinai J. Med., 1976, **43**, 109-121.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
CHAPITRE I. — Evolution des idées	19
I. - Dérivation porto-cave et encéphalopathie hépatique	21
A. Observations expérimentales	21
B. Observations cliniques	22
C. Expression clinique de l'encéphalopathie	23
II. - Les dérivations porto-caves sur foie sain chez l'homme ..	24
A. Les modèles possibles	24
1. Les dérivations de nécessité	24
2. Les dérivations pour maladies métaboliques	25
3. Les cavernomes et les thromboses du système porte ..	26
B. Les cavernomes portaux	26
1. Définition	26
2. Etiologie	27
3. Anatomie	28
4. Conséquences hémodynamiques d'amont	28
5. Manifestations cliniques et examens complémentaires	29
6. Principes thérapeutiques	30

III. - Conséquences de la dérivation porto-cave sur foie sain ..	33
A. Hémodynamique hépatique	33
1. Rappel anatomique	33
2. Hémodynamique	34
B. Histologie hépatique	35
1. Modifications vasculaires	35
2. Modifications cellulaires	36
C. Biologie : théories actuelles de l'encéphalopathie hépa- tique	36
1. Diminution de la sécrétion de substances indispen- sables au fonctionnement cérébral	37
2. Production de substances toxiques	37
3. Dismétabolisme de certaines substances ..	38
 CHAPITRE II. — Matériel et méthodes	 45
I. - Etude clinique	47
A. Résumé des observations	47
B. Examens réalisés	56
1. Examen clinique	56
2. Biologie	56
3. Histologie hépatique	58
 II. - Etude expérimentale	 59
A. Protocole opératoire	59
1. Rappel anatomique	59
2. Technique opératoire	60

B. Examens réalisés	62
1. Etat général	62
2. Biologie	62
3. Histologie hépatique	62
 CHAPITRE III. — Résultats	 63
I. - Examen clinique	65
A. Cavernomes portaux	65
B. Etude expérimentale	66
 II. - Biologie	 67
A. Cavernomes portaux	67
1. Bilans hépatiques	67
2. Ammoniémies	67
3. Acides aminés	67
4. Octopamines	70
5. Hormones	71
B. Etude expérimentale	72
1. Acides aminés	72
2. Hormones	73
 III. - Histologie hépatique	 74
A. Microscopie optique	74
1. Cavernomes portaux	74
2. Etude expérimentale	75
B. Microscopie électronique	78
1. Cavernomes portaux	78
2. Etude expérimentale	80

CHAPITRE IV. — Discussion	85
I. - Le cavernome portal : un modèle de dérivation porto- cave sur foie sain chez l'homme	87
A. Aspect biologique	88
B. Aspect histologique	89
II. - Le risque d'encéphalopathie dans les cavernomes portaux	92
CONCLUSION	95
BIBLIOGRAPHIE	97
